Tragende Gründe

Gemeinsamer Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Abs. 1 SGB V

Vom 9. Februar 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage 2
2. Eckpunkte der Entscheidung 2
3. Verfahrensablauf 4
4. Anlage 6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

(1) den selben Wirkstoffen,

(2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,

(3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen

zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2016 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 einzuleiten.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	HMG-CoA-Reduktasehemmer	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Atorvastatin Atorvastatin Calcium-Salze	27,9
	Fluvastatin Fluvastatin Natrium-Salze	53,9
	Lovastatin	27,2
	Pitavastatin Pitavastatin Calcium-Salze	2,3
	Pravastatin Pravastatin Natrium-Salze	27,1
	Rosuvastatin Rosuvastatin Calcium-Salze	12,5

	Simvastatin	29,8
Gruppenbeschreibung:	orale, abgeteilte Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Kautabletten, Retardtabletten, Tabletten“	

Mit dem vorliegenden Richtlinienentwurf wird in der bestehenden Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 die Vergleichsgröße für den Wirkstoff Pitavastatin aufgrund der Marktverfügbarkeit entsprechender Präparate wieder ausgewiesen.

Der G-BA hat mit Beschluss vom 18. August 2011 im Verfahren nach § 35a Abs. 4 Satz 1 SGB V den Wirkstoff Pitavastatin in die Festbetragsgruppe eingruppiert. Die Vergleichsgröße wurde mit dem Wert 2,3 bestimmt. Zum 15. Februar 2013 hat der pharmazeutische Unternehmer alle im Markt befindlichen Pitavastatin-haltigen Arzneimittel „außer Vertrieb“ gemeldet und zum 15. Februar 2015 endgültig gelöscht. Mit Beschluss des G-BA vom 20. Februar 2014 wurden die Vergleichsgrößen dieser Gruppe aktualisiert. Da zum Stichtag 1. Juli 2013 keine Arzneimittel des Wirkstoffes Pitavastatin als aktiv im Handel gemeldet waren, wurde anstelle der Vergleichsgröße der Status „zurzeit nicht besetzt“ ausgewiesen. Zum 15. Januar 2016 wurden Arzneimittel mit dem Wirkstoff Pitavastatin erneut auf den Markt gebracht. Im vorliegenden Richtlinienentwurf wird die Vergleichsgröße erneut mit dem Wert 2,3 ausgewiesen.

Da sich hinsichtlich des Vorgehens bei der Bestimmung der Vergleichsgröße für Wirkstoffe, für die keine Verordnungsdaten zum letzten Stichtag vorliegen, der maßgebliche Sachverhalt im Vergleich zur Beschlussfassung vom 18. August 2011 nicht verändert hat, wird das Stellungnahmeverfahren auf zwei Wochen verkürzt.

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Ausgangspunkt ist die bereits erfolgte Eingruppierung des Wirkstoffes Pitavastatin in die Festbetragsgruppe mit Beschluss vom 18. August 2011. Danach erweisen sich die in die vorliegende Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe als pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar. Die in die Festbetragsgruppe einbezogenen Wirkstoffe gehören zur Substanzklasse der HMG-CoA-Reduktasehemmer (ATC-Code C10AA), die durch Hemmung des Enzyms HMG-CoA-Reduktase die Cholesterolbiosynthese hemmen. In der Leber werden kompensatorisch vermehrt LDL-Rezeptoren exprimiert.

Alle Wirkstoffe der Festbetragsgruppe „HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 haben eine gemeinsame b-, d-Dihydroxy-n-Carbonsäure-Struktur sowie eine gemeinsame molekulare räumliche Struktur, die die spezifische Interaktion Wirkstoff-Enzym ermöglicht.

Sie weisen somit eine vergleichbare chemische Grundstruktur auf und ihnen ist ein die pharmakologische Vergleichbarkeit maßgeblich bestimmender vergleichbarer Wirkmechanismus gemein.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe umfassten HMG-CoA-Reduktasehemmer aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Wesentliche Änderungen im zu berücksichtigenden Sachverhalt im Vergleich zur Sachlage am 18. August 2011 liegen nicht vor.

Nach 4. Kapitel § 29 der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO) ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 1 Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses beschriebenen Methodik bestimmt.

3. Verfahrensablauf

Die AG Nutzenbewertung hat am 18. Januar 2016 über die Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe beraten.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Februar 2016 die Beschlussvorlage über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe konsentiert und nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG Nutzenbewertung	18.01.2016	Beratung über die Aktualisierung der Festbetragsgruppe HMG-CoA-Reduktasehemmer, Gruppe 1, in Stufe 2
Unterausschuss Arzneimittel	09.02.2016	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme wird ein Zeitraum von 2 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Stellungnahmeberechtigte nach § 35 Abs. 2 SGB V

Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker vor der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck werden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Organisation	Straße	Ort
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e. V. (BAH)	Friedrichstraße 134	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e. V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Albisstrasse 20 Postfach 777	CH – 8038 Zürich
Herrn Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c	69502 Hemsbach

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekannt gemacht.

Berlin, den 9. Februar 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Anlage

Arzneimittel-Festbeträge

Aktualisierung der Vergleichsgröße von Pitavastatin

Stufe: 2

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungs-größe	Präparatename	Hersteller
HMG-CoA-Reduktasehemmer Gruppe: 1 **<u>Wirkstoff</u>** **Pitavastatin**	Filmtabletten	1 mg = 0,4 wvg 2 mg = 0,9 wvg 4 mg = 1,7 wvg (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	30 30 30	Livazo	Recordati Pharma

Festbetragsgruppe:

HMG-CoA-Reduktasehemmer Gruppe 1

Gruppenbeschreibung

verschreibungspflichtig

orale abgeteilte Darreichungsformen

Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Kautabletten, Retardtabletten, Tabletten *

Wirkstoff	Vergleichsgröße
Atorvastatin Atorvastatin Calcium-Salze	27,9
Fluvastatin Fluvastatin Natrium-Salze	53,9
Lovastatin	27,2
Pitavastatin Pitavastatin Calcium-Salze	**2,3 (neu)**
Pravastatin Pravastatin Natrium-Salze	27,1
Rosuvastatin Rosuvastatin Calcium-Salze	12,5
Simvastatin	29,8

Wirkstoff	**Pitavastatin**
Präparat	Livazo
Hersteller	Recordati Pharma
Darreichungsform	Filmtabletten
	1 mg = 0,4 wvg 2 mg = 0,9 wvg 4 mg = 1,7 wvg
Packungsgröße	30

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php

Preis-/Produktstand: 15.01.2016

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken

Festbetragsgruppe:

HMG-CoA-Reduktasehemmer — Gruppe 1

Wirkstoffbase	Einzelwirk-stärke	Verordnungs-anteil in %	Gewichtungs-wert	gewichtete Einzel-wirkstärke
Pitavastatin	1	0	1	1
Pitavastatin	2	0	1	2
Pitavastatin	4	0	1	4

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

HMG-CoA-Reduktasehemmer Gruppe 1

Wirkstoffbase	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungs-werte	Vergleichsgröße (VG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Pitavastatin	7	3	2,3

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsgruppe: **HMG-CoA-Reduktasehemmer** **Gruppe 1**

gemeinsames Anwendungsgebiet: Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie

singuläres Anwendungsgebiet: kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet: kein

Wirkstoff	Indikationsbereich	Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF)
Atorvastatin	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	
	Primäre Prävention	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	
	Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	
Fluvastatin	Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1 oder 1,2	1
	Sekundäre Prävention	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1 oder 2	
Lovastatin	Primäre Prävention	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1,2	1
	Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1,2	
Pitavastatin	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
	Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Festbetragsgruppe: **HMG-CoA-Reduktasehemmer** **Gruppe 1**

gemeinsames Anwendungsgebiet: Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie

singuläres Anwendungsgebiet: kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet: kein

Wirkstoff	Indikationsbereich	Applikationsfrequenz (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (Fachinformation))	Applikationsfaktor (APF)
Pravastatin	Post-Transplantations-Hyperlipidämie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
	Primäre Prävention	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	
	Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	
	Sekundäre Prävention	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	
Rosuvastatin	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	1
	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	
	Primäre Prävention	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	
	Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	
Simvastatin	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1 oder 1,3	1
	Primäre Prävention	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1 oder 1,3	
	Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

HMG-CoA-Reduktasehemmer — Gruppe 1

Wirkstoffe	Vergleichsgröße
Atorvastatin Atorvastatin Calcium-Salze	27,9
Fluvastatin Fluvastatin Natrium-Salze	53,9
Lovastatin	27,2
Pitavastatin Pitavastatin Calcium-Salze	2,3
Pravastatin Pravastatin Natrium-Salze	27,1
Rosuvastatin Rosuvastatin Calcium-Salze	12,5
Simvastatin	29,8

Gruppenbeschreibung:

orale abgeteilte Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Filmtabletten, Hartkapseln, Kapseln, Kautabletten, Retardtabletten, Tabletten *

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php

Tabelle: Anwendungsgebiete

Festbetragsgruppe: **HMG-CoA-Reduktasehemmer** **Gruppe 1**

gemeinsames Anwendungsgebiet: Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie

singuläres Anwendungsgebiet: kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet: kein

Wirkstoff	Primäre Hypercholesterinämie und kombinierte Hyperlipidämie	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie	Post-Transplantations-Hyperlipidämie	Primäre Prävention	Sekundäre Prävention
Atorvastatin	x	x	x		x	
Fluvastatin	x					x
Lovastatin	x				x	
Pitavastatin	x	x				
Pravastatin	x			x	x	x
Rosuvastatin	x	x	x		x	
Simvastatin	x		x		x	

PZN	Artikelname	Menge	DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
11613906	LIVAZO 1 mg Filmtabletten	30	FTA	Recordati	N1	27,89	44,32	-,--
11613912	LIVAZO 2 mg Filmtabletten	30	FTA	Recordati	N1	43,27	63,17	-,--
11613929	LIVAZO 4 mg Filmtabletten	30	FTA	Recordati	N1	51,42	73,15	-,--

LIVAZO 2 mg Filmtabletten 30 St RECOR

P 11 613 912 Arzneimittel, Verschr.pflicht im Handel

Inhaltsstoffe:

1 Tabl. enthält:

- Pitavastatin hemicalcium 2,09 mg (Wirkstoff)
- entspricht: Pitavastatin 2 mg
- Lactose-1-Wasser 126,17 mg (Hilfsstoff)
- Hydroxypropyl cellulose, niedersubstituiert (Hilfsstoff)
- Hypromellose (Hilfsstoff)
- Aluminium-Magnesium-silicat (Hilfsstoff)
- Magnesium stearat (pflanzlich) (Hilfsstoff)
- Titandioxid (Hilfsstoff)
- Triethylcitrat (Hilfsstoff)
- Siliciumdioxid, hochdisperses (Hilfsstoff)

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Livazo 2 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält Pitavastatin-Hemicalcium entsprechend 2 mg Pitavastatin.
Sonstige Bestandteile: 126,17 mg Lactose-Monohydrat.
Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette
Weiße, runde Filmtabletten mit der Prägung „KC“ auf der einen Seite und der Prägung „2“ auf der anderen Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Livazo ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Ausschließlich zum Einnehmen; die Filmtabletten sind unzerkaut einzunehmen. Livazo kann unabhängig von den Mahlzeiten zu jeder Tageszeit eingenommen werden. Die Tablette sollte jeden Tag möglichst immer zur gleichen Zeit eingenommen werden. Aufgrund des zirkadianen Rhythmus des Fettstoffwechsels ist eine Statin-Therapie abends im Allgemeinen wirksamer. Bereits vor der Therapie sollten die Patienten mit einer cholesterinsenkenden Diät begonnen haben. Es ist wichtig, dass die Diät auch unter der Therapie weiter eingehalten wird.

Erwachsene:	Die übliche Anfangsdosis beträgt 1 mg einmal täglich. Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen vorgenommen werden. Die Dosierung sollte nach den LDL-C-Spiegeln, dem Therapieziel und dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie individuell eingestellt werden. Die meisten Patienten benötigen eine Dosis von 2 mg (siehe Abschnitt 5.1). Die Tageshöchstdosis beträgt 4 mg.
Ältere Patienten:	Eine Dosierungsanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).
Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:	Pitavastatin soll bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht nachgewiesen ist. Es liegen bislang keine Studien vor.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion:	Bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosierungsanpassung erforderlich, aber Pitavastatin sollte mit Vorsicht angewendet werden. Zur 4 mg-Dosis liegen für alle Grade der Nierenfunktionseinschränkung lediglich begrenzte Daten vor. Daher soll die 4 mg-Dosis NUR unter engmaschiger Überwachung nach schrittweiser Dosistitration angewendet werden. Bei schwerer Niereninsuffizienz wird die 4 mg-Dosis nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion:	Die 4 mg-Dosis wird bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht empfohlen. Unter engmaschiger Überwachung kann eine Tageshöchstdosis von 2 mg gegeben werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Livazo ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Pitavastatin oder einen der sonstigen Bestandteile oder gegen sonstige Statine
- bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz, aktiver Lebererkrankung oder unerklärlichen anhaltenden Anstiegen der Serumtransaminasen (auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwerts [ULN])
- bei Patienten mit Myopathie
- bei gleichzeitig mit Ciclosporin behandelten Patienten
- während der Schwangerschaft, in der Stillzeit und bei Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässige Verhütung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wirkungen auf die Muskulatur
Wie bei anderen HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statinen) kann es möglicherweise zu Myalgie, Myopathie sowie in seltenen Fällen zu Rhabdomyolyse kommen. Die Patienten sind anzuweisen, alle eventuell auftretenden Muskelsymptome mitzuteilen. Bei jedem Patienten mit Muskelschmerzen, Muskelempfindlichkeit oder -schwäche sind die Kreatinkinase (CK)-Spiegel zu bestimmen, vor allem wenn diese Beschwerden mit Unwohlsein oder Fieber einhergehen.

Die Messung der Kreatinkinase sollte nicht nach starker körperlicher Anstrengung oder beim Vorliegen anderer plausibler Ursachen eines CK-Anstiegs erfolgen, welche die Interpretation der Ergebnisse unter Umständen erschweren. Werden erhöhte CK-Konzentrationen (> 5x ULN) gemessen, ist innerhalb von 5 bis 7 Tagen eine Kontrollbestimmung durchzuführen.

Vor der Behandlung
Wie bei anderen Statinen ist auch bei der Verordnung von Livazo bei Patienten mit prädisponierenden Faktoren für eine Rhabdomyolyse Vorsicht geboten. In folgenden Fällen ist der Kreatinkinase-Spiegel vor Therapiebeginn (Baseline) als Referenzwert zu bestimmen:

- Niereninsuffizienz,
- Hypothyreose,
- angeborene Muskelerkrankungen in der persönlichen oder Familienanamnese,
- anamnestisch bekannte Muskeltoxizität unter der Behandlung mit einem Fibrat oder einem anderen Statin,
- Lebererkrankung oder Alkoholabusus in der Vorgeschichte,
- ältere Patienten (über 70 Jahren) mit sonstigen prädisponierenden Risikofaktoren für eine Rhabdomyolyse.

In diesen Fällen empfiehlt sich eine klinische Überwachung; außerdem ist das Risiko einer Behandlung gegen den möglichen Nutzen abzuwägen. Bei CK-Werten > 5x ULN sollte mit der Behandlung mit Livazo nicht begonnen werden.

Während der Behandlung
Die Patienten sind unbedingt anzuhalten, Muskelschmerzen, -schwäche oder -krämpfe umgehend mitzuteilen. Die Kreatinkinase-Spiegel sollten bestimmt werden, und bei erhöhten CK-Werten (> 5x ULN) sollte die Behandlung abgesetzt werden. Bei starken Muskelbeschwerden sollte ein Absetzen der Therapie auch dann erwogen werden, wenn die CK-Spiegel ≤ 5x ULN betragen. Wenn sich die Symptome zurückbilden und die CK-Spiegel auf Normalwerte zurückkehren, kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit Livazo mit einer Dosis von 1 mg unter engmaschiger Überwachung erwogen werden.

Wirkungen auf die Leber
Wie bei anderen Statinen ist auch bei der Anwendung von Livazo bei Patienten mit einer Lebererkrankung in der Vorgeschichte oder regelmäßig übermäßig hohem Alkoholkonsum Vorsicht geboten. Die Leberfunktionswerte sollten vor Beginn der Behandlung mit Livazo und dann in regelmäßigen Abständen unter der Therapie bestimmt werden. Bei anhaltend auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwerts erhöhten Serumtransaminasen (ALT und AST) sollte die Behandlung mit Livazo abgesetzt werden.

Wirkungen auf die Niere
Bei der Anwendung von Livazo bei Patienten mit mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion ist Vorsicht geboten. Dosissteigerungen sollten nur unter engmaschiger Überwachung vorgenommen werden. Bei schwerer Niereninsuffizienz wird die 4 mg-Dosis nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Diabetes mellitus
Es gibt Hinweise darauf, dass Statine als Substanzklasse den Blutzuckerspiegel erhöhen und bei manchen Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung eines zukünftigen Diabetes mellitus haben, eine Hyperglykämie hervorrufen können, die eine adäquate Diabetesbehandlung erfordert. Dieses Risiko wird jedoch von der Reduktion des vaskulären Risikos durch Statine aufgewogen und sollte daher nicht zu einem Abbruch der Statinbehandlung führen. In Übereinstimmung mit nationalen Richtlinien sollten Risikopatienten (Nüchternblutzucker von 5,6 bis 6,9 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden.

Interstitielle Lungenerkrankung
In Ausnahmefällen wurde bei einigen Statinen insbesondere unter einer Langzeitbehandlung über eine interstitielle Lungenerkrankung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zu den Manifestationen können unter anderem Dyspnoe, unproduktiver Husten und Verschlechterung des Allgemeinzustands (Müdigkeit, Gewichtsverlust und Fieber) gehören. Bei Verdacht auf das Vorliegen einer interstitiellen Lungenerkrankung sollte die Statin-Therapie abgesetzt werden.

Sonstige Wirkungen
Für die Dauer der Behandlung mit Erythromycin, anderen Makrolid-Antibiotika oder Fusidinsäure wird eine vorübergehende Unterbrechung der Livazo-Therapie empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die mit Arzneimitteln behandelt werden, von denen bekannt ist, dass sie eine Myopathie auslösen können (z. B. Fibrate oder Niacin; siehe Abschnitt 4.5), sollte Livazo mit Vorsicht angewendet werden.

Die Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Livazo nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pitavastatin wird von verschiedenen hepatischen Aufnahmetransportern (unter anderem von OATP [Transportpolypeptid für organische Anionen]) aktiv in die menschlichen Hepatozyten transportiert. Dieser Umstand spielt bei einigen der nachfolgend genannten Wechselwirkungen möglicherweise eine Rolle.

Ciclosporin: Bei gleichzeitiger Verabreichung einer Einzeldosis Ciclosporin mit Livazo im Steady-State kam es zu einem 4,6-fachen Anstieg der AUC von Pitavastatin. Der Einfluss von Ciclosporin im Steady-State auf Livazo im Steady-State ist nicht bekannt. Livazo ist bei Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Erythromycin: Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Livazo kam es zu einem 2,8-fachen Anstieg der AUC von Pitavastatin. Für die Dauer der Behandlung mit Erythromycin oder anderen Makrolid-Antibiotika wird eine vorübergehende Unterbrechung der Livazo-Therapie empfohlen.

Gemfibrozil und andere Fibrate: Die alleinige Anwendung von Fibraten geht gelegentlich mit Myopathie einher. Die gleichzeitige Anwendung von Fibraten mit Statinen ging vermehrt mit Myopathie und Rhabdomyolyse einher. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Fibraten ist bei der Gabe von Livazo Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). In pharmakokinetischen Studien führte die gleichzeitige Verabreichung von Livazo und Gemfibrozil zu einem 1,4-fachen Anstieg der AUC von Pitavastatin und die gleichzeitige Verabreichung von Livazo mit Fenofibrat zu einem 1,2-fachen Anstieg der AUC von Pitavastatin.

Niacin: Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Livazo und Niacin durchgeführt. Bereits die alleinige Anwendung von Niacin ging mit Myopathie einher, und bei monotherapeutischer Anwendung von Niacin kam es zu Rhabdomyolyse. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Niacin ist bei der Gabe von Livazo daher Vorsicht geboten.

Fusidinsäure: Es liegen Meldungen über gravierende Muskelprobleme wie Rhabdomyolyse vor, die auf Wechselwirkungen zwischen Fusidinsäure und Statinen zurückgeführt werden. Für die Dauer der Behandlung mit Fusidinsäure wird eine vorübergehende Unterbrechung der Livazo-Therapie empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Rifampicin: Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Livazo kam es infolge einer verminderten hepatischen Aufnahme zu einem 1,3-fachen Anstieg der AUC von Pitavastatin.

Proteasehemmer: Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Livazo kann es zu geringfügigen Veränderungen der AUC von Pitavastatin kommen.

Ezetimib und sein Glucuronidmetabolit hemmen die Resorption des mit der Nahrung zugeführten und in die Galle ausgeschiedenen Cholesterins. Die gleichzeitige Anwendung von Livazo hatte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentrationen von Ezetimib oder dessen Glucuronidmetaboliten, und Ezetimib ließ die Pitavastatin-Plasmakonzentrationen unbeeinflusst.

Hemmstoffe von CYP3A4: In Wechselwirkungsstudien mit Itraconazol und Grapefruitsaft, zwei bekannten CYP3A4-Inhibitoren, zeigten sich keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Plasmakonzentrationen von Pitavastatin.

Digoxin, ein bekanntes P-gp-Substrat, wies mit Livazo keine Wechselwirkungen auf. Bei gleichzeitiger Anwendung wiesen weder die Pitavastatin- noch die Digoxinkonzentrationen nennenswerte Änderungen auf.

Warfarin: Die Steady-State-Pharmakokinetik und -Pharmakodynamik (INR und Prothrombinzeit) von Warfarin wurden bei gesunden Probanden bei gleichzeitiger Verabreichung von täglich 4 mg Livazo nicht beeinflusst. Dennoch sollte analog zu anderen Statinen bei mit Warfarin behandelten Patienten bei zusätzlicher Anwendung von Pitavastatin die Prothrombinzeit oder der INR-Wert überwacht werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Livazo ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Livazo eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Da Cholesterin und andere Produkte der Cholesterinbiosynthese für die fetale Entwicklung unabdingbar sind, überwiegt das mögliche Risiko einer Hemmung der HMG-CoA-Reduktase den Vorteil der Behandlung während der Schwangerschaft. Tierexperimentelle Studien haben Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität, aber kein teratogenes Potential gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Wenn die Patientin eine Schwangerschaft plant, soll die Behandlung spätestens einen Monat vor der Konzeption abgesetzt werden. Wenn eine Patientin während der Anwendung von Livazo schwanger wird, muss die Behandlung sofort abgesetzt werden.

Stillzeit
Livazo ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Pitavastatin geht bei der Ratte in die Milch über. Es ist nicht bekannt, ob es auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zwar liegt keine Konstellation bestimmter unerwünschter Ereignisse vor, die dafür spräche, dass es unter der Anwendung von Livazo zu einer Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen gefährlicher Maschinen kommt, doch sollte berücksichtigt werden, dass unter der Behandlung mit Livazo Meldungen über Schwindel und Schläfrigkeit vorliegen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In kontrollierten klinischen Prüfungen wurden bei Anwendung der empfohlenen Dosen weniger als 4 % der mit Livazo behandelten Patienten aufgrund unerwünschter Ereignisse aus der jeweiligen Studie genommen. Die im Rahmen kontrollierter klinischer Prüfungen am häufigsten gemeldete, auf Pitavastatin zurückzuführende Nebenwirkung, war Myalgie.

Zusammenfassung der Nebenwirkungen
Die in weltweit durchgeführten kontrollierten klinischen Prüfungen und Verlängerungsstudien bei den empfohlenen Dosen beobachteten Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten sind nachstehend nach Systemorganklassen gegliedert aufgeführt. Die Häufigkeitsangaben sind dabei folgendermaßen definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Gelegentlich: Anämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Anorexie

Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Schlaflosigkeit

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Schwindel, Störung des Geschmacksempfindens, Schläfrigkeit

Augenerkrankungen
Selten: Verminderte Sehschärfe

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Gelegentlich: Tinnitus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Obstipation, Durchfall, Dyspepsie, Übelkeit
Gelegentlich: Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Erbrechen
Selten: Glossodynie, akute Pankreatitis

Leber- und Gallenerkrankungen
Gelegentlich: Anstiege der Transaminasen (Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase)
Selten: Cholestatischer Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Pruritus, Rash
Selten: Urtikaria, Erythem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Myalgie, Arthralgie
Gelegentlich: Muskelspasmen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Pollakisurie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: Asthenie, Unwohlsein, Müdigkeit, periphere Ödeme

Zu Anstiegen der Kreatinkinasespiegel im Blut auf mehr als das Dreifache des oberen Normalwerts (ULN) kam es bei 49 der 2.800 (1,8 %) im Rahmen der kontrollierten klinischen Studien mit Livazo behandelten Patienten. Konzentrationsanstiege auf das $\geq$ 10-fache des ULN bei gleichzeitig vorliegenden Muskelsymptomen waren selten und wurden lediglich bei einem der 2.406 im Rahmen des klinischen Studienprogramms mit 4 mg Livazo behandelten Patienten (0,04 %) beobachtet.

Postmarketing-Erfahrungen
Bei fast 20.000 Patienten wurde in Japan eine zweijährige prospektive Anwendungsbeobachtung (Postmarketing-Surveillance-Studie) durchgeführt. Die überwiegende Mehrzahl der 20.000 Patienten in der Studie wurde mit 1 oder 2 mg Pitavastatin und nicht mit 4 mg behandelt. 10,4 % der Patienten berichteten über unerwünschte Ereignisse, bei denen ein Kausalzusammenhang mit Pitavastatin nicht ausgeschlossen werden konnte, und bei 7,4 % der Patienten wurde die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgesetzt. Die Myalgierate betrug 1,08 %. Die meisten unerwünschten Ereignisse waren leicht ausgeprägt. Die Raten unerwünschter Ereignisse waren im Zweijahresverlauf bei Patienten mit anamnestisch bekannten Arzneimittelallergien (20,4 %) oder Leber- oder Nierenerkrankungen (13,5 %) höher.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei den empfohlenen Dosen im Rahmen der prospektiven Postmarketing-Surveillance-Studie mit den angegebenen Häufigkeiten beobachtet, traten aber nicht im Rahmen der weltweit durchgeführten kontrollierten klinischen Prüfungen auf.

Leber- und Gallenerkrankungen
Selten: Leberfunktionsstörung, Lebererkrankung

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Selten: Myopathie, Rhabdomyolyse

Im Rahmen der Postmarketing-Surveillance-Studie wurde in zwei Fällen über Rhabdomyolyse berichtet, die stationär behandelt werden mussten (0,01 % der Patienten).

Darüber hinaus liegen bei mit Livazo behandelten Patienten unter allen empfohlenen Dosen Postmarketing-Spontanmeldungen über Wirkungen auf die Skelettmuskulatur einschließlich Myalgie und Myopathie vor. Meldungen über Rhabdomyolyse mit und ohne akutes Nierenversagen, darunter auch tödlich verlaufene Rhabdomyolyse, liegen ebenfalls vor. Spontanmeldungen folgender Ereignisse wurden ebenfalls erhalten (die Häufigkeitsangaben basieren auf den in Postmarketing-Studien beobachteten):

Erkrankungen des Nervensystems
Gelegentlich: Hypästhesie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Selten: Bauchbeschwerden

Klasseneffekte der Statine
Unter einigen Statinen wurde über folgende unerwünschte Ereignisse berichtet:
- Schlafstörungen einschließlich Albträume
- Gedächtnisverlust
- Störungen der Sexualfunktion
- Depression
- Einzelfälle von interstitieller Lungenerkrankung, insbesondere unter einer Langzeitbehandlung (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus: Die Häufigkeit ist abhängig von dem Vorhandensein oder dem Fehlen von Risikofaktoren (Nüchternblutzucker ≥ 5,6 mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie)

4.9 Überdosierung

Bei einer Überdosierung steht keine spezielle Behandlung zur Verfügung. Gegebenenfalls ist symptomatisch und unterstützend zu behandeln. Die Leberwerte und CK-Spiegel sind zu kontrollieren. Eine Hämodialyse ist wahrscheinlich nicht sinnvoll.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: HMG-CoA-Reduktasehemmer
ATC-Code: C10A A08

Wirkmechanismus
Pitavastatin hemmt kompetitiv die HMG-CoA-Reduktase – das geschwindigkeitslimitierende Enzym in der Cholesterinbiosynthese – und hemmt die Cholesterinsynthese in der Leber. In der Folge wird die Expression der LDL-Rezeptoren in der Leber erhöht. Dies begünstigt die Aufnahme von zirkulierendem LDL aus dem Blut und bewirkt so eine Senkung der Konzentrationen des Gesamtcholesterins (TC) und LDL-Cholesterins (LDL-C) im Blut. Durch die nachhaltige Hemmung der Cholesterinsynthese in der Leber wird die VLDL-Sekretion ins Blut vermindert; in der Folge sinken die Plasmaspiegel der Triglyzeride (TG).

Pharmakodynamische Wirkungen
Livazo senkt erhöhte LDL-C-, Gesamtcholesterin- und Triglyzeridspiegel und hebt die HDL-Cholesterin (HDL-C)-Konzentration an. Es senkt die Apo-B-Spiegel und bewirkt unterschiedliche Anstiege der Apo-A1-Konzentration (siehe Tabelle 1). Ferner senkt es das Nicht-HDL-C und einen erhöhten TC/HDL-C- und Apo-B/Apo-A1-Quotienten.

Tabelle 1: Dosis-Wirkungs-Beziehung bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (korrigierte mittlere prozentuale Änderung nach 12 Wochen gegenüber dem Ausgangswert)

Dosis	N	LDL-C	TC*	HDL-C	TG	Apo-B	Apo-A1
Plazebo	51	-4,0	-1,3	2,5	-2,1	0,3	3,2
1 mg	52	-33,3	-22,8	9,4	-14,8	-24,1	8,5
2 mg	49	-38,2	-26,1	9,0	-17,4	-30,4	5,6
4 mg	50	-46,5	-32,5	8,3	-21,2	-36,1	4,7

*unkorrigiert

Klinische Wirksamkeit
In kontrollierten klinischen Studien mit insgesamt 1.687 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie – davon 1.239 mit therapeutischen Dosen behandelte Patienten (mittlerer LDL-C-Ausgangswert etwa 4,8 mmol/l) – wurden die LDL-C-, TC-, Nicht-HDL-C-, TG- und Apo-B-Konzentrationen unter Livazo durchweg gesenkt, während die HDL-C- und Apo-A1-Konzentrationen angehoben wurden. Auch für die TC/HDL-C- und Apo-B/Apo-A1-Quotienten konnten Abnahmen verzeichnet werden. LDL-C wurde unter Livazo 2 mg um 38 bis 39 % und unter Livazo 4 mg um 44 bis 45 % gesenkt. Bei der Mehrzahl der mit 2 mg behandelten Patienten wurde das LDL-C-Behandlungsziel der Europäischen Atherosklerosegesellschaft (European Atherosclerosis Society, EAS) von < 3 mmol/l erreicht.

In einer kontrollierten klinischen Prüfung mit 942 Patienten ab 65 Jahren (wovon 434 mit Livazo 1 mg, 2 mg oder 4 mg behandelt wurden) mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie (mittlerer LDL-C-Ausgangswert etwa 4,2 mmol/l) wurden die LDL-C-Spiegel um 31 %, 39,0 % bzw. 44,3 % gesenkt; rund 90 % der Patienten erreichten das EAS-Behandlungsziel. Mehr als 80 % der Patienten nahmen Begleitmedikationen ein; allerdings war die Inzidenz unerwünschter Ereignisse in allen Behandlungsgruppen vergleichbar, wobei weniger als 5 % der Patienten wegen unerwünschter Ereignisse aus der Studie ausschieden. Die Ergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit waren in den nach dem Alter gebildeten Untergruppen (65 – 69, 70 – 74 und ≥ 75 Jahre) vergleichbar.

In kontrollierten klinischen Prüfungen mit insgesamt 761 Patienten (wovon 507 mit Livazo 4 mg behandelt wurden) mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und mindestens 2 kardiovaskulären Risikofaktoren (mittlerer LDL-C-Ausgangswert etwa 4,1 mmol/l) oder gemischter Dyslipidämie und Diabetes Typ 2 (mittlerer LDL-C-Ausgangswert etwa 3,6 mmol/l) erreichten rund 80 % den jeweiligen EAS-Zielwert (je nach Risikokonstellation entweder 3 oder 2,5 mmol/l). LDL-C wurde in den jeweiligen Patientengruppen um 44 % bzw. 41 % gesenkt.

In Langzeitstudien mit bis zu 60-wöchiger Dauer bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie wurde das Erreichen der EAS-Zielwerte durch nachhaltige und stabile Senkungen der LDL-C-Konzentrationen aufrechterhalten, während die HDL-C-Konzentrationen kontinuierlich angehoben werden konnten. In einer Studie mit 1.346 Patienten, die eine 12-wöchige Statin-Therapie abgeschlossen hatten (LDL-C-Senkung 42,3 %, Erreichen des EAS-Behandlungsziels in 69 % der Fälle, HDL-C-Anhebung 5,6 %), wurden nach einer weiteren 52-wöchigen Behandlung mit Pitavastatin 4 mg folgende Werte erhoben: LDL-C-Senkung 42,9 %, Erreichen des EAS-Behandlungsziels in 74 % der Fälle, HDL-C-Anhebung 14,3 %.

In un'estensione dello studio di sorveglianza della durata di due anni condotto in Giappone (LIVES-01, vedere paragrafo 4.8), 6.582 pazienti con ipercolesterolemia trattati di recente con pitavastatina a una dose di 1, 2 o 4 mg per 2 anni hanno proseguito il trattamento per altri 3 anni (durata totale del trattamento: 5 anni). Durante questo studio quinquennale, la riduzione dell'LDL-C (-30,5%) è stata mantenuta a partire da 3 mesi per tutta la durata dello studio, i valori dell'HDL-C sono aumentati dell'1,7% a 3 mesi, raggiungendo il 5,7% a 5 anni, con maggiori aumenti dell'HDL-C rilevati nei pazienti con valori di HDL-C più bassi al basale (< 40 mg/dl), ad es. è stato osservato un aumento dei livelli sierici dell'11,9% a 3 mesi, fino al 28,9% dopo 5 anni.

Aterosclerosi
Lo studio JAPAN-ACS ha confrontato gli effetti di 8-12 mesi di trattamento con pitavastatina 4 mg o atorvastatina 20 mg sul volume della placca coronarica, in 251 pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo per sindrome coronarica acuta, guidato da ecografia intravascolare. Questo studio ha dimostrato una riduzione di circa il 17% del volume della placca per entrambi i trattamenti (-16,9 ± 13,9% con pitavastatina e -18,1 ± 14,2% con atorvastatina). È stata dimostrata la non-inferiorità tra pitavastatina e atorvastatina e viceversa. In entrambi i casi, la regressione della placca è stata associata a un rimodellamento negativo dei vasi (da 113,0 a 105,4 mm^3). Non vi è stata una correlazione significativa tra riduzione dell'LDL-C e regressione della placca in questo studio, contrariamente ai risultati degli studi controllati verso placebo.

Gli effetti benefici sulla mortalità e sulla morbilità non sono ancora stati valutati.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption: Pitavastatin wird im oberen Magen-Darm-Trakt rasch resorbiert, wobei maximale Plasmakonzentrationen innerhalb von einer Stunde nach oraler Gabe erreicht werden. Die Resorption wird von gleichzeitiger Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Die unveränderte Substanz unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf und wird im Jejunum und Ileum gut resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit von Pitavastatin beträgt 51 %.

Verteilung: Pitavastatin liegt im menschlichen Plasma zu mehr als 99 % an Proteine gebunden vor, und zwar vor allem an Albumin und α1-saurem Glycoprotein. Das mittlere Verteilungsvolumen beträgt etwa 133 l. Pitavastatin wird von verschiedenen hepatischen Aufnahmetransportern, darunter OATP1B1 und OATP1B3, aktiv in die Hepatozyten, den Wirk- und Metabolisierungsort, transportiert. Die Plasma-AUC ist variabel, wobei der höchste Wert etwa das 4-fache des niedrigsten beträgt. Nach Untersuchungen mit SLCO1B1 (dem für OATP1B1 kodierenden Gen) könnte sich die AUC-Variabilität möglicherweise zu einem großen Teil mit einem Polymorphismus dieses Gens erklären lassen. Pitavastatin ist kein Substrat für p-Glycoprotein.

Metabolisierung: Im Plasma liegt Pitavastatin überwiegend als unveränderte Muttersubstanz vor. Der Hauptmetabolit ist das inaktive Lakton, das von UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT1A3 und 2B7) über ein Pitavastatin-Glucuronid-Esterkonjugat gebildet wird. Nach den Ergebnissen von In-vitro-Untersuchungen mit 13 menschlichen Cytochrom P450 (CYP)-Isoformen wird Pitavastatin in nur minimalem Umfang über das CYP-System verstoffwechselt; CYP2C9 (und in geringerem Umfang CYP2C8) ist für die Metabolisierung von Pitavastatin zu Nebenmetaboliten zuständig.

Ausscheidung: Unverändertes Pitavastatin wird zwar von der Leber rasch in die Galle ausgeschieden, unterliegt aber einem enterohepatischen Kreislauf, so dass sich die Wirkdauer entsprechend verlängert. Weniger als 5 % einer Pitavastatindosis werden mit dem Urin ausgeschieden. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit liegt zwischen 5,7 Stunden (Einmalgabe) und 8,9 Stunden (Steady-State), und das geometrische Mittel der scheinbaren oralen Clearance beträgt nach Einmalgabe 43,4 l/h.

Einfluss der Nahrungsaufnahme: Die maximale Plasmakonzentration von Pitavastatin war bei Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit um 43 % erniedrigt; allerdings blieb die AUC unverändert.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten: In einer Pharmakokinetikstudie, in der junge und ältere (ab 65 Jahren) gesunde Probanden miteinander verglichen wurden, war die AUC von Pitavastatin bei den älteren Probanden um den Faktor 1,3 größer. In klinischen Studien hatte dies keinen Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Livazo bei älteren Patienten.

Geschlecht: In einer Pharmakokinetikstudie, in der gesunde männliche und weibliche Probanden miteinander verglichen wurden, war die AUC von Pitavastatin bei Frauen um den Faktor 1,6 größer. In klinischen Studien hatte dies keinen Einfluss auf die Sicherheit oder Wirksamkeit von Livazo bei Frauen.

Ethnie: Zwischen gesunden japanischen Probanden und solchen mit weißer Hautfarbe bestand beim pharmakokinetischen Profil von Pitavastatin bei Berücksichtigung von Alter und Körpergewicht kein Unterschied.

Kinder und Jugendliche: Bei Kindern und Jugendlichen liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

Niereninsuffizienz: Bei Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz und Hämodialysepatienten waren die AUC-Werte um den Faktor 1,8 bzw. 1,7 erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Leberinsuffizienz: Bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz (Child-Pugh A) war die AUC gegenüber gesunden Probanden um den Faktor 1,6 größer, während bei Patienten mit mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh B) ein 3,9-fach höherer AUC-Wert ermittelt wurde. Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion werden Dosisbeschränkungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz ist Livazo kontraindiziert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Hinweise auf eine Nephrotoxizität fanden sich bei Affen bei Expositionen, die höher waren als die erreichten beim erwachsenen Menschen unter der Behandlung mit der Tageshöchstdosis von 4 mg. Bei Affen spielt die renale Ausscheidung eine viel bedeutendere Rolle als bei anderen Tierarten. In vitro an Lebermikrosomen durchgeführte Untersuchungen weisen darauf hin, dass dieser Befund möglicherweise auf einen affenspezifischen Metaboliten zurückzuführen ist. Es ist unwahrscheinlich, dass die bei Affen beobachteten renalen Wirkungen für den Menschen klinisch relevant sind; dennoch kann die Möglichkeit renaler Nebenwirkungen nicht völlig ausgeschlossen werden.

Pitavastatin hatte keinen Einfluss auf die Fertilität oder die Reproduktionsleistung, und es ergaben sich keine Anhaltspunkte für ein teratogenes Potential. Allerdings wurde in hohen Dosen maternale Toxizität beobachtet. So starben in einer Studie an Ratten bei Dosen von 1 mg/kg/Tag (etwa dem 4-fachen der höchsten humantherapeutischen Dosis auf AUC-Basis) Muttertiere kurz vor oder am Ende der Trächtigkeit, wobei auch Feten bzw. neugeborene Jungtiere verendeten. Bei juvenilen Tieren wurden keine Untersuchungen durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Hyprolose (5,0 – 16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen)
Hypromellose (E 464),
Aluminium-Magnesium-Silicat
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug
Hypromellose (E 464),
Titandioxid (E 171)
Triethylcitrat (E 1505)
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25ºC lagern.
Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus weißer PVC/PVdC- und Aluminiumfolie in Umkartons mit 30 [N1] oder 100 [N3] Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Zum Schutz der Umwelt darf das Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden.

7. Inhaber der Zulassung

Kowa Pharmaceutical Europe Co. Ltd.,
Winnersh Triangle, Wokingham RG41 5RB, Großbritannien.

8. Zulassungsnummer(n)

75160.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

11.02.2011

10. Stand der Information

27.02.2015

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig