

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Livazo 4 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält Pitavastatin-Hemicalcium entsprechend 4 mg Pitavastatin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 252,34 mg Lactose-Monohydrat. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißer, runde Filmtabletten mit der Prägung „KC“ auf der einen Seite und der Prägung „4“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Livazo ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren 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 und Art der Anwendung

Dosierung

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.

Die übliche Anfangsdosis beträgt 1 mg einmal täglich. Dosisanpassungen sollten in Abständen von mindestens 4 Wochen vorgenommen werden. Die Dosierung sollte entsprechend den LDL-C-Spiegeln, dem Therapieziel und dem Ansprechen des Patienten auf die Therapie individuell eingestellt werden. Die Tageshöchstdosis beträgt 4 mg.

Ältere Patienten

Bei Patienten über 70 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren:

Die Anwendung von Livazo bei Kindern sollte nur von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung einer Hyperlipidämie durchgeführt werden und der Therapiefortschritt sollte regelmäßig überprüft werden.

Bei Kindern und Jugendlichen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie beträgt die übliche Anfangsdosis 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. Bei Kindern zwischen 6 und 9 Jahren beträgt die maximale Tagesdosis 2 mg. Bei Kindern ab 10 Jahren beträgt die maximale Tages-

dosis 4 mg (siehe Abschnitte 4.8, 5.1 und 5.2).

Kinder unter 6 Jahren:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Livazo bei Kindern unter 6 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten 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 Dosisanpassung 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).

Art 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.

Wenn ein Kind oder ein Jugendlicher die Tablette nicht schlucken kann, kann die Tablette ggf. in einem Glas Wasser aufgelöst und sofort eingenommen werden. Um eine genaue Dosierung zu gewährleisten, sollte das Glas zum Ausspülen ein weiteres Mal mit Wasser gefüllt und dieses Wasser dann sofort getrunken werden. Die Tabletten dürfen nicht in säurehaltigen Fruchtsäften oder Milch dispergiert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Livazo ist kontraindiziert:

- bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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 ($> 5 \times$ ULN) gemessen, ist innerhalb von 5 bis 7 Tagen eine Kontrollbestimmung durchzuführen.

In sehr seltenen Fällen wurde während oder nach der Behandlung mit einigen Statinen über eine immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) berichtet. Die klinischen Charakteristika einer IMNM sind persistierende proximale Muskelschwäche und erhöhte Serum-Kreatinkinase-Werte, die trotz Absetzen der Behandlung mit Statinen fortbestehen.

Livazo darf weder gleichzeitig mit systemischen Fusidinsäure-Formulierungen noch innerhalb von 7 Tagen nach Abbruch einer Fusidinsäure-Behandlung verabreicht werden. Ist bei Patienten die systemische Gabe von Fusidinsäure ein essentieller Bestandteil der Behandlung, sollte die Verabreichung von Statinen über die Dauer der Fusidinsäure-Therapie unterbrochen werden. Nach der Behandlung von Patienten mit Fusidinsäure in Kombination mit Statinen wurde über Fälle von Rhabdomyolyse (darunter auch einige Todesfälle) berichtet (siehe Abschnitt 4.5). Der Patient sollte darüber aufgeklärt werden, sofortige medizinische Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn Symptome wie Muskelschwäche, Schmerzen oder Druckschmerzen auftreten.

Die Statin-Therapie kann 7 Tage nach der letzten Fusidinsäure-Dosis wieder aufgenommen werden. Unter außergewöhnlichen Umständen, zum Beispiel bei der Behandlung schwerwiegender Infektionen, kann eine verlängerte systemische Fusidinsäure-Therapie indiziert sein. Wird in diesem Fall eine gleichzeitige Verabreichung von Livazo und Fusidinsäure in Betracht gezogen, sollte dieses Vorgehen nur unter sorgfältiger Abwägung (Einzelfallentscheidung) und einer engmaschigen medizinischen Überwachung stattfinden.

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,
- anamnestic 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 $> 5 \times \text{ULN}$ 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 ($> 5 \times \text{ULN}$) sollte die Behandlung abgesetzt werden. Bei starken Muskelbeschwerden sollte ein Absetzen der Therapie auch dann erwogen werden, wenn die CK-Spiegel $\leq 5 \times \text{ULN}$ 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 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 $> 30 \text{ kg/m}^2$, erhöhte Triglyzeridwerte, Hypertonie) sowohl klinisch als auch in Bezug auf die relevanten Laborwerte überwacht werden. Allerdings liegt kein bestätigtes Anzeichen für ein Diabetesrisiko unter Pitavastatin vor, weder aus Anwendungsbeobachtungen zur Sicherheit noch aus prospektiven Studien (siehe Abschnitt 5.1).

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.

Kinder und Jugendliche

Es liegen nur begrenzte Daten über die Langzeitwirkung auf Wachstum und sexuelle Entwicklung bei Kindern und Jugendlichen ab 6 Jahren vor, die Livazo einnehmen. Weibliche Jugendliche sollten während der Behandlung mit Livazo über geeignete empfängnisverhütende Maßnahmen beraten werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

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, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Livazo nicht einnehmen.

In wenigen Fällen wurde berichtet, dass Statine eine Myasthenia gravis oder eine Verschlechterung einer bereits bestehenden Myasthenia gravis oder okulärer Myasthenie auslösen. (siehe Abschnitt 4.8).

Livazo sollte bei einer Verschlimmerung der Symptome abgesetzt werden. Es wurde über Rezidive berichtet, wenn dasselbe oder ein anderes Statin (erneut) gegeben wurde.

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: Durch die gleichzeitige Verabreichung systemischer Fusidinsäure mit Statinen kann das Risiko einer Myopathie, einschließlich einer Rhabdomyolyse, erhöht werden. Der zugrundeliegende Mechanismus dieser Wechselwirkung (sei es pharmakodynamisch oder pharmakokinetisch, oder beides) ist bislang noch ungeklärt. Bei Patienten mit dieser Kombinationstherapie liegen Meldungen über Fälle von Rhabdomyolyse (darunter auch einige Todesfälle) vor. Wenn eine Therapie mit systemischer Fusidinsäure notwendig ist, sollte die Behandlung mit Livazo über die Dauer der Fusidinsäure Therapie unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Glecaprevir und Pibrentasvir: Die gleichzeitige Anwendung von HMG-CoA-Reduktasehemmern und Glecaprevir/Pibrentasvir kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen des HMG-CoA-Reduktasehemmers führen. Livazo wurde zwar nicht daraufhin untersucht, aber das Auftreten derselben Wechselwirkung ist wahrscheinlich. Zu Beginn der Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir wird die niedrigste Livazo-Dosis empfohlen, und es empfiehlt sich, Patienten, welche diese Kombination erhalten, klinisch zu überwachen.

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

Proteasehemmer und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI): Die gleichzeitige Anwendung von Lopinavir/Ritonavir, Darunavir/Ritonavir, Atazanavir oder Efavirenz mit Livazo kann zu geringfügigen Veränderungen der AUC von Pitavastatin führen.

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.

Kinder und Jugendliche

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Das Ausmaß der Wechselwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, 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 Pitavastatin bzw. seine Metaboliten auch beim Menschen in die Muttermilch übergehen.

Fertilität

Keine Daten vorhanden.

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 Beeinflussung der Verkehrstüchtigkeit und der Fähigkeit zum Bedienen von 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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
Häufigkeit nicht bekannt: Myasthenia gravis

Augenerkrankungen

Selten: Verminderte Sehschärfe
Häufigkeit nicht bekannt: Okuläre Myasthenie

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 Unterhautgewebes

Gelegentlich: Pruritus, Rash
Selten: Urtikaria, Erythem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Myalgie, Arthralgie
Gelegentlich: Muskelspasmen

Häufigkeit nicht bekannt: Immunvermittelte nekrotisierende Myopathie (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Pollakisurie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Asthenie, Unwohlsein, Müdigkeit, periphere Ödeme

Zu Anstiegen der Kreatininkonzentration 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 ≥ 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.

Kinder und Jugendliche

Die Datenbank für klinische Sicherheitsdaten enthält Daten zur Sicherheit für 142 pädiatrische Patienten, die mit Pitavastatin behandelt wurden, davon waren 87 Patienten in der Altersgruppe zwischen 6 und 11 und 55 Patienten im Alter zwischen 12 und 17 Jahren. Insgesamt erhielten 91 Patienten Pitavastatin über einen Zeitraum von 1 Jahr, 12 Patienten erhielten Pitavastatin über einen Zeitraum von 2,5 Jahren und 2 Patienten über einen Zeitraum von 3 Jahren. Bei weniger als 3 % der mit Pitavastatin behandelten Patienten wurde die Behandlung wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Die im klinischen Programm am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Pitavastatin waren Kopfschmerzen (4,9 %), Myalgie (2,1 %) und Bauchschmerzen (4,9 %). Auf Grundlage der verfügbaren Daten wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit denen bei Erwachsenen vergleichbar sind.

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 Knochenkrankungen

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufigkeit nicht bekannt: Angioödem

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Lupus-ähnliches Syndrom

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Gynäkomastie

Klasseneffekte der Statine

Unter einigen Statinen wurde über folgende unerwünschte Ereignisse berichtet:

- Schlafstörungen einschließlich Alpträume
- 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 $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², erhöhte Triglyzeridwerte, bestehende Hypertonie)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz,
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3,
D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

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: C10AA08

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.

Siehe Tabelle 1

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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-Be-

handlungsziel 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 einer Verlängerung der in Japan durchgeführten zweijährigen Beobachtungsstudie (LIVES-01, siehe Abschnitt 4.8) wurden 6582 Patienten mit Hypercholesterinämie, die 2 Jahre lang mit Pitavastatin 1, 2 oder 4 mg lang behandelt worden waren, weitere

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

3 Jahre lang weiterbehandelt (Gesamtbehandlungsdauer 5 Jahre). Während dieser 5-jährigen Studie wurde die LDL-C-Senkung ($-30,5\%$) ab 3 Monaten über die Studiendauer aufrechterhalten, und die HDL-C-Werte erhöhten sich um $1,7\%$ nach 3 Monaten bis um $5,7\%$ nach 5 Jahren, wobei größere HDL-C-Anstiege bei Patienten mit niedrigeren Baseline-HDL-C-Werten (< 40 mg/dl) beobachtet wurden: Bei diesen Patienten stiegen die Serumspiegel um $11,9\%$ nach 3 Monaten bis um $28,9\%$ nach 5 Jahren an.

Atherosklerose

In der Studie JAPAN-ACS wurden die Wirkungen einer 8- bis 12-monatigen Behandlung mit Pitavastatin 4 mg bzw. Atorvastatin 20 mg auf das koronare Plaquevolumen bei 251 Patienten verglichen, die sich wegen akutem Koronarsyndrom einer perkutanen Koronarintervention unter intravasaler Ultraschallkontrolle unterzogen. In dieser Studie wurde unter beiden Behandlungen eine ca. 17% ige Reduktion des Plaquevolumens ($-16,9 \pm 13,9\%$ unter Pitavastatin bzw. $-18,1 \pm 14,2\%$ unter Atorvastatin) belegt. Zwischen Pitavastatin und Atorvastatin und umgekehrt wurde Nichtunterlegenheit nachgewiesen. In beiden Fällen war die Plaque-regression mit einem negativen Remodelling der Gefäßwand verbunden (von $113,0$ auf $105,4$ mm³). Im Gegensatz zu den Befunden aus placebokontrollierten Studien fand sich in dieser Studie keine signifikante Korrelation zwischen LDL-C-Reduktion und Plaque-regression.

Die günstigen Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität wurden bislang nur bei Patienten mit Hypercholesterinämie im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion untersucht (siehe unten).

Diabetes mellitus

In einer offenen, prospektiven, kontrollierten Studie an 1269 japanischen Patienten mit verminderter Glukosetoleranz, die zusätzlich zu einer Änderung der Lebensführung randomisiert entweder mit Livazo 1 mg bzw. 2 mg täglich behandelt wurden oder diese Therapie nicht erhielten, entwickelten über einen Zeitraum von 2,8 Jahren $45,7\%$ der Patienten in der Kontrollgruppe Diabetes im Vergleich zu $39,9\%$ der Patienten in der Livazo-Gruppe; dies entspricht einer Hazard-Ratio von $0,82$ [95 %-KI: $0,68-0,99$].

Eine Metaanalyse von 4815 Patienten ohne Diabetes, die in randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien mit einer Mindestdauer von 12 Wochen (gewichteter mittlerer Beobachtungszeitraum $17,3$ Wochen [SD $17,7$ Wochen]) eingeschlossen worden waren, belegte für Livazo einen neutralen Einfluss hinsichtlich des Risikos für das Auftreten von Diabetes ($0,98\%$ der Patienten in der Kontrollgruppe und $0,50\%$ der mit Livazo behandelten Patienten entwickelten Diabetes, relatives Risiko $0,70$ [95 %-KI: $0,30-1,61$]); $6,5\%$ ($103/1579$) der Kontrollpatienten wurden mit Placebo behandelt, der Rest mit Statinen, darunter Atorvastatin, Pravastatin und Simvastatin.

Kinder und Jugendliche

In einer doppelblinden, randomisierten, multizentrischen, placebokontrollierten Studie NK-104-4.01EU ($n = 106$; 48 männlich

und 58 weiblich) erhielten Kinder und jugendliche Patienten (≥ 6 Jahre und < 17 Jahre) mit Hochrisiko-Hyperlipidämie (Nüchtern-LDL-C-Konzentration im Plasma ≥ 160 mg/dl ($4,1$ mmol/l) oder LDL-C ≥ 130 mg/dl ($3,4$ mmol/l) mit zusätzlichen Risikofaktoren) 12 Wochen lang Pitavastatin 1 mg, 2 mg, 4 mg oder Placebo täglich. Zu Studienbeginn war bei den meisten Patienten eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie diagnostiziert worden, etwa 41% der Patienten waren 6 bis < 10 Jahre alt und etwa 20% , 9% , 12% und 9% waren jeweils im Tanner-Stadium II, III, IV bzw. V. Durch Pitavastatin 1, 2 und 4 mg wurde der mittlere LDL-C-Wert um $23,5\%$, $30,1\%$ bzw. $39,3\%$ gesenkt, verglichen mit $1,0\%$ für Placebo.

In einer 52-wöchigen offenen Verlängerungs- und Sicherheitsstudie NK-104-4.02EU ($n = 113$, darunter 87 Patienten aus der 12-wöchigen placebokontrollierten Studie; 55 männlich und 58 weiblich) erhielten Kinder und jugendliche Patienten (≥ 6 Jahre und < 17 Jahre alt) mit Hochrisiko-Hyperlipidämie 52 Wochen lang Pitavastatin. Alle Patienten begannen die Behandlung mit Pitavastatin 1 mg täglich und es bestand die Möglichkeit, die Pitavastatin-Dosis auf 2 mg und 4 mg hochzutitrieren, um ein optimales LDL-C-Behandlungsziel von < 110 mg/dl ($2,8$ mmol/l) auf Grundlage der LDL-C-Werte in Woche 4 und Woche 8 zu erreichen. Zu Studienbeginn waren etwa 37% der Patienten 6 bis < 10 Jahre alt und etwa 22% , 11% , 12% und 13% waren jeweils im Tanner-Stadium II, III, IV bzw. V. Die Mehrzahl der Patienten ($n = 103$) wurde auf täglich 4 mg Pitavastatin hochtitriert. Das mittlere LDL-C war am Endpunkt in Woche 52 um $37,8\%$ reduziert. Insgesamt erreichten 47 Patienten ($42,0\%$) in Woche 52 die AHA-Mindestzielvorgabe eines LDL-C-Zielwerts von < 130 mg/dl und 23 Patienten ($20,5\%$) erreichten in Woche 52 den idealen LDL-C-Zielwert der AHA von < 110 mg/dl. Die Senkung des mittleren LDL-C-Werts am Endpunkt in Woche 52 betrug $40,2\%$ für Patienten im Alter von ≥ 6 bis < 10 Jahren ($n = 42$), $36,7\%$ für Patienten im Alter von ≥ 10 bis < 16 Jahren ($n = 61$) und $34,5\%$ für Patienten im Alter von ≥ 16 bis < 17 Jahren ($n = 9$). Das Geschlecht der Patienten schien keinen Einfluss auf das Ansprechen zu haben. Darüber hinaus war der mittlere Gesamtcholesterin-Wert am Endpunkt in Woche 52 um $29,5\%$ und der mittlere Triglyzerid-Wert um $7,6\%$ gesunken.

Der Pädiatrieausschuss der Europäischen Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern im Alter von unter 6 Jahren und bei der Behandlung von Kindern aller Altersklassen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 Kinder und Jugendliche).

HIV-Population

Die Wirksamkeit von Pitavastatin und anderen Statinen auf LDL-C bei Patienten mit Hypercholesterinämie im Zusammenhang mit einer HIV-Infektion oder deren Behandlung ist im Vergleich zu Patienten mit primärer Hypercholesterinämie und gemischter Dyslipidämie ohne HIV reduziert.

In der INTREPID-Studie traten insgesamt 252 HIV-infizierte Patienten mit Dyslipidämie

($n = 126$ pro Arm) in eine 4-wöchige Auswasch-/Diät-Einführungsphase ein und wurden dann randomisiert entweder einer Dosis mit 4 mg Pitavastatin oder 40 mg Pravastatin einmal täglich für 52 Wochen zugewiesen. Die Beurteilung des primären Wirksamkeitseffekts erfolgte in Woche 12.

Über einen Zeitraum von 12 bzw. 52 Wochen ging der Nüchtern-LDL-Cholesterinwert in der Pitavastatin-Behandlungsgruppe um jeweils 31% bzw. 30% zurück und in der Pravastatin-Behandlungsgruppe um 21% bzw. 20% (mittlerer Behandlungsunterschied, LS-Methode $-9,8\%$, $p < 0,0001$ in Woche 12 und $-8,4\%$ $p = 0,0007$ in Woche 52). Es gab für jeden Parameter einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied in der mittleren prozentualen Veränderung zwischen Ausgangswert und Woche 12 und 52 für die sekundären Wirksamkeitseffekte von TC, Nicht-HDL-C und Apo B, mit einer größeren Abnahme in der Pitavastatin-Behandlungsgruppe als in der Pravastatin-Behandlungsgruppe. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale oder Nebenwirkungen mit Pitavastatin 4 mg beobachtet. In Woche 52 wurde für 4 Probanden ($3,2\%$) in der Pitavastatin-Gruppe und für 6 Probanden ($4,8\%$) in der Pravastatin-Gruppe ein virologisches Versagen (definiert als ein HIV-1-RNA-Viruslastwert > 200 Kopien/ml und ein Anstieg um $> 0,3$ log gegenüber dem Ausgangswert) berichtet, ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungen.

In der REPRIEVE-Studie wurden insgesamt 7 769 HIV-infizierte Patienten unter antiretroviraler Therapie mit einem niedrigen bis mittelschweren Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen zu einer Behandlung mit Pitavastatin 4 mg oder Placebo randomisiert und unter einer langfristigen Überwachung auf schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse gestellt. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 50 Jahren und der durchschnittliche Zeitraum, den die Patienten mit HIV lebten, betrug 13 Jahre (durchschnittliche CD4-Zellzahl 621 Zellen/mm³); 32% der Patienten waren weiblich. Die Studie wurde nach einem durchschnittlichen Behandlungszeitraum von 5,1 Jahren (Spanne: $4,4-5,9$ Jahre) abgebrochen. Die Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen betrug in der Pitavastatin-Gruppe $4,81$ pro 1 000 Patientenjahre und in der Placebo-Gruppe $7,32$ pro 1 000 Patientenjahre (Hazard Ratio $0,65$; 95 %-KI: $0,48-0,90$; $p = 0,002$). Die Inzidenz von Diabetes lag in der Pitavastatin-Gruppe bei 206 ($5,3\%$) und in der Placebo-Gruppe bei 155 ($4,0\%$).

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 α 1-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.

Biotransformation: Im Plasma liegt Pitavastatin überwiegend als unveränderte Muttersubstanz vor. Der Hauptmetabolit ist das inaktive Laktone, 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.

Elimination: 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 Pitavastatinosis 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: Es liegen begrenzte pharmakokinetische Daten bei Kindern und Jugendlichen vor. In der Studie NK-104-4.01EU (siehe Abschnitt 5.1) ergab eine auf wenigen Stichproben beruhende Untersuchung eine dosisabhängige Wirkung auf die Plasmakonzentrationen von Pitavastatin 1 Stunde nach der Einnahme. Es gab auch Hinweise darauf, dass die Konzentration 1 Stunde nach Verabreichung der Dosis (umgekehrt) proportional zum Körpergewicht ist und bei Kindern höher sein kann als bei Erwachsenen.

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, kanzerogenem Potential und Reproduktionstoxizität 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)
Titanioxid (E 171)
Triethylcitrat (E 1505)
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C 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 N 1 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Kowa Pharmaceutical Europe GmbH
Görreshof 151
53347 Alfter

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

75161.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. Februar 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
09. April 2018

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

