

## **ANHANG I**

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORM, DER STÄRKE  
DER ARZNEIMITTEL, DER ART DER ANWENDUNG, DER INHABER DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN, DER ART DER VERPACKUNG UND  
DER PACKUNGSGRÖSSEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

## ANHANG I

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Fantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Verpackung</u>	<u>Verpackungsgröße</u>
ÖSTERREICH	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
ÖSTERREICH	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
ÖSTERREICH	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	30 Tabletten
ÖSTERREICH	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	30 Tabletten
ÖSTERREICH	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Liposterol	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	30 Tabletten

BELGIEN	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
BELGIEN	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
BELGIEN	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
BELGIEN	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
BELGIEN	Fournier Pharma S.A. Rue des Trois Arbres, 16b B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
DÄNEMARK	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	28 Tabletten

DÄNEMARK	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	28 und 98 Tabletten
DÄNEMARK	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	28 und 98 Tabletten
DÄNEMARK	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	28 und 98 Tabletten
FINNLAND	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
FINNLAND	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
FINNLAND	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten

FINNLAND	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
FRANKREICH	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 Tabletten 160 Tabletten (Krankenhaus)
FRANKREICH	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28 und 30 Tabletten 50, 98, 100 und 160 Tabletten (Krankenhaus)
FRANKREICH	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28 und 30 Tabletten 50, 98, 100 und 160 Tabletten (Krankenhaus)
FRANKREICH	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28 und 30 Tabletten 50, 98, 100 und 160 Tabletten (Krankenhaus)

FRANKREICH	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 Tabletten 160 Tabletten (Krankenhaus)
FRANKREICH	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 Tabletten 160 Tabletten (Krankenhaus)
FRANKREICH	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28 und 30 Tabletten 50, 98, 100 und 160 Tabletten (Krankenhaus)
FRANKREICH	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28 und 30 Tabletten 50, 98, 100 und 160 Tabletten (Krankenhaus)
DEUTSCHLAND	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)

DEUTSCHLAND	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
DEUTSCHLAND	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
DEUTSCHLAND	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)
DEUTSCHLAND	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
DEUTSCHLAND	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
DEUTSCHLAND	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
DEUTSCHLAND	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)

DEUTSCHLAND	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
DEUTSCHLAND	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
DEUTSCHLAND	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
DEUTSCHLAND	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	20, 30, 50, 100 (OP) 20 (UM)
GRIECHENLAND	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 28, 30, 50, 98 and 100 Tabletten
GRIECHENLAND	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 28, 30, 50, 98 und 100 Tabletten
GRIECHENLAND	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 28, 30, 50, 98 und 100 Tabletten

GRIECHENLAND	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
GRIECHENLAND	Elpen AE 21 <sup>o</sup> χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 28, 30, 50, 98 und 100 Tabletten
GRIECHENLAND	Elpen AE 21 <sup>o</sup> χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 28, 30, 50, 98 und 100 Tabletten
GRIECHENLAND	Elpen AE 21 <sup>o</sup> χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 28, 30, 50, 98 und 100 Tabletten
GRIECHENLAND	Elpen AE 21 <sup>o</sup> χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
ISLAND	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	28 und 98 Tabletten
ISLAND	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	28 Tabletten

Germany

ISLAND	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	98 Tabletten
ISLAND	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	28 und 98 Tabletten
IRLAND	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
IRLAND	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
IRLAND	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten

IRLAND	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
ITALIEN	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 28 und 98 Tabletten
ITALIEN	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 28 und 98 Tabletten
ITALIEN	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 28 und 98 Tabletten
ITALIEN	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
ITALIEN	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 28 und 98 Tabletten
ITALIEN	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 28 und 98 Tabletten
ITALIEN	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224	Cervasta	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 28 und 98 Tabletten

I-2090 Segrate Milano

ITALIEN	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
ITALIEN	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 28 und 98 Tabletten
ITALIEN	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 28 und 98 Tabletten
ITALIEN	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 28 und 98 Tabletten
ITALIEN	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
LUXEMBURG	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
LUXEMBURG	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles	Lipobay	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten

Belgium

LUXEMBURG	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
LUXEMBURG	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
LUXEMBURG	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
LUXEMBURG	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
LUXEMBURG	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
LUXEMBURG	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98 und 100 Tabletten
NIEDERLANDE	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26	Lipobay	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und

	NL-3641 RR Mijdrecht						160 Tabletten
NIEDERLANDE	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
NIEDERLANDE	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
NIEDERLANDE	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
PORTUGAL	Fournier Farmacêutica Portugal Lda. PRT Avenida Eng. Duarte Pacheco Amoreiras P-1070 Lisboa	Cholstat	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
PORTUGAL	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14 und 28 Tabletten
PORTUGAL	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 28 und 56 Tabletten

PORTUGAL	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 28 und 56 Tabletten
PORTUGAL	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
SPANIEN	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	28 Tabletten
SPANIEN	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	28 Tabletten
SPANIEN	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	28 Tabletten
SPANIEN	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	28 Tabletten

SPANIEN	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	28 Tabletten
SPANIEN	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	28 Tabletten
SPANIEN	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	28 Tabletten
SPANIEN	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	28 Tabletten
SCHWEDEN	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
SCHWEDEN	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
SCHWEDEN	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten

	Germany						
SCHWEDEN	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
VEREINIGTES KÖNIGREICH	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
VEREINIGTES KÖNIGREICH	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
VEREINIGTES KÖNIGREICH	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
VEREINIGTES KÖNIGREICH	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten

VEREINIGTES KÖNIGREICH	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
VEREINIGTES KÖNIGREICH	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
VEREINIGTES KÖNIGREICH	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
VEREINIGTES KÖNIGREICH	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
VEREINIGTES KÖNIGREICH	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA –	Liposterol	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten

UK

VEREINIGTES KÖNIGREICH	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
VEREINIGTES KÖNIGREICH	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
VEREINIGTES KÖNIGREICH	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
VEREINIGTES KÖNIGREICH	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,1 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
VEREINIGTES KÖNIGREICH	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,2 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten

VEREINIGTES KÖNIGREICH	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,3 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten
VEREINIGTES KÖNIGREICH	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,4 mg	Filmtablette	zum Einnehmen	Blisterpackung	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 und 160 Tabletten

## **ANHANG II**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG FÜR DEN WIDERRUF DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN, DIE VON DER EMEA VORGELEGT WURDEN**

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

### KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG FÜR ARZNEIMITTEL, DIE CERIVASTATIN ENTHALTEN UND IM RAHMEN DES VERFAHRENS DER GEGENSEITIGEN ANERKENNUNG ZUGELASSEN WURDEN

Cerivastatin (Lipobay) ist ein HMG-CoA-Reduktasehemmer, der in Europa im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung in Dosen von 0,1 – 0,4 mg zur Behandlung von Hyperlipidämie zugelassen ist. Warnungen vor dem Risiko einer Myopathie, einschließlich Rhabdomyolyse, sowie Warnungen vor der Wechselwirkung mit Gemfibrozil wurden in die Produktinformation aufgenommen, seitdem Lipobay erstmals in der EU zugelassen wurde. In den USA wurde 1999 eine spezielle Kontraindikation für die gleichzeitige Verordnung von Gemfibrozil in die Produktinformation aufgenommen.

Die europaweite Aktualisierung der Lipobay-Produktinformation (Typ-II-Änderung) war in der Diskussion, als die spanischen Behörden Bedenken angesichts einer Reihe von Meldungen über Todesfälle durch Rhabdomyolyse im Zusammenhang mit Lipobay in Spanien äußerten. Es bestanden Bedenken hinsichtlich eines möglichen erhöhten Rhabdomyolyserisikos im Zusammenhang mit der Anwendung von Cerivastatin, insbesondere in Kombination mit Gemfibrozil. Nach Diskussionen zwischen dem Vereinigten Königreich als Referenzmitgliedstaat für Lipobay, Spanien und dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Bayer) wurde am 25./26. Juni eine vorläufige Notfallmaßnahme getroffen. Die Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) umfassten Folgendes: Aufnahme der Gegenanzeige der gleichzeitigen Anwendung von Cerivastatin und Gemfibrozil, Beschränkung der Höchstdosis auf 0,4 mg und ein nachdrücklicherer Hinweis auf die Wichtigkeit der einschleichenden Dosierung.

Am 8. August 2001 kündigte Bayer die freiwillige Marktrücknahme und Einstellung des Vertriebs von Cerivastatin vom europäischen und US-amerikanischen Markt an, solange wie das mit der Einnahme zusammenhängende Rhabdomyolyserisiko nicht weiter aufgeklärt ist.

Am 19. September 2001 beantragte Portugal bei der EMEA ein Verfahren gemäß Artikel 15a der Richtlinie 75/319/EWG (inzwischen Artikel 36 der Richtlinie 2001/83/EG) bezüglich aller Arzneimittel, die Cerivastatin enthalten und im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung zugelassen wurden. Portugal verlangte die Durchführung einer umfassenden Beurteilung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses von Cerivastatin aufgrund von Bedenken wegen eines möglichen erhöhten Rhabdomyolyserisikos.

## ÜBERSICHT ÜBER DIE WIRKSAMKEIT

Auf der Grundlage der Bewertungsberichte des Berichterstatters und des Mitberichterstatters und der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten fand im CPMP eine Diskussion über die Wirksamkeit von Arzneimitteln, die Cerivastatin enthalten, statt. Die wichtigsten Punkte sind nachstehend zusammengefasst.

### Gepoolte Auswertung der Wirksamkeit aus klinischen Studien

Die Auswertung umfasste 19 randomisierte, doppelblinde, placebo- und/oder aktiv kontrollierte Studien, die zwischen Sommer 1992 und Sommer 2000 durchgeführt wurden. Die Studien wurden an 7.568 Patienten vorgenommen, die mehrheitlich unter primäre Hypercholesterinämie litten, einige der aufgenommenen Patienten hatten jedoch eine gemischte Hyperlipidämie und Hypertriglyzeridämie.

Tabelle 1 zeigt die Veränderungen der Lipidparameter nach 8 Wochen. Die Reduktion des LDL-C unterscheidet sich in allen Cerivastatin-Dosierungen signifikant von Placebo ( $p < 0,0001$ ), sie reicht von -22,7 % (0,1 mg) bis zu -41,9 % (0,8 mg) nach 8-wöchiger Behandlung. Der Unterschied zwischen allen Cerivastatin-Dosierungen ist ebenfalls signifikant ( $p < 0,01$ ). Nach 52 Wochen bleiben die Wirkungen auf den LDL-C-Spiegel erhalten, sind jedoch geringfügig niedriger.

Tabelle 1: Änderungen der Lipidparameter nach 8 Wochen – Intention-to-treat-Kollektiv, LS-Mittelwerte bereinigt

Behandlungsgruppe	LDL-C	Gesamtcholesterin	Triglyzeride	HDL-C	Apo B
Placebo	-0,2 %	+0,6 %	+2,9 %	+1,1 %	+2,2 %
Cerivastatin 0,1 mg	-22,7 %	-15,8 %	-7,2 %	+4,7 %	-16,4 %
Cerivastatin 0,2 mg	-28,1 %	-19,9 %	-10,6 %	+5,4 %	-19,8 %
Cerivastatin 0,3 mg	-32,2 %	-23,1 %	-14,7 %	+6,8 %	-24,4 %
Cerivastatin 0,4 mg	-35,1 %	-25,0 %	-15,0 %	+7,4 %	-26,0 %
Cerivastatin 0,8 mg	-41,9 %	-29,8 %	-18,7 %	+8,4 %	-31,0 %

### Vergleich der Wirksamkeit unter den Statinen

Die veröffentlichten Daten zum Vergleich der Wirksamkeit der Statine ergeben ein Bild von äquipotenten LDL-cholesterinsenkenden Dosen, wie aus Tabelle 2 hervorgeht. Eine Senkung des LDL-Cholesterins von 27 % zeigte sich bei Dosen von 10 mg Simvastatin oder 20 mg Lovastatin oder 20 mg Pravastatin oder 40 mg Fluvastatin oder 0,2 mg Cerivastatin. Dies entspricht der Untersuchung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen der veröffentlichten klinischen Daten.

Tabelle 2: Vergleich der Wirksamkeit der sechs derzeit verfügbaren Statine in Bezug auf Lipide und Lipoproteine bei Patienten ohne Hypertriglyzeridämie (nach Maron et al., Circulation 2000; 101:207-213)

Äquipotente Statindosis (mg)						Änderung der Lipid- und Lipoproteinspiegel			
Atorva	Simva	Lova	Prava	Fluva	Ceriva	TC*	LDL-C	HDL-C	Trigl.
----	10	20	20	40	0,2	-22 %	-27 %	4-8 %	-10-15 %
10	20	40	40	80	0,4	-27 %	-34 %	4-8 %	-10-15 %
20	40	80	----	----	0,8	-32 %	-41 %	4-8 %	-15-25 %
40	80	----	----	----	----	-37 %	-48 %	4-8 %	-20-30 %
80	----	----	----	----	----	-42 %	-55 %	4-8 %	-25-35 %

\* Gesamtcholesterin

Die Prüfung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Originaldaten warf eine Reihe von Fragen auf, zu denen der CPMP weitere Informationen verlangte. Die zusätzlichen Daten lassen vermuten, dass Cerivastatin 0,4 mg eine cholesterinsenkende Wirksamkeit in einem ähnlichen Bereich besitzt wie 10 mg Atorvastatin, 20 mg Simvastatin oder 40 mg Pravastatin.

### Studien zur primären und sekundären Prävention

Groß angelegte Studien zu Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin zeigten den Nutzen der Anwendung von Statinen zur primären und sekundären Prävention von Herzerkrankungen, sowie zur Langzeitprävention. Für Cerivastatin liegen keine entsprechenden Daten vor.

### SCHLUSSFOLGERUNGEN DES CPMP ZUR WIRKSAMKEIT

Cerivastatin führt eine wirksame und dosisabhängige (0,1 – 0,8 mg/Tag) Senkung von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeriden herbei und erhöht das HDL-Cholesterin. Gemäß der eingereichten Dokumentation besitzen 0,4 mg täglich, die höchste nach dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung genehmigte Dosis, eine cholesterinsenkende Wirksamkeit in einem ähnlichen Bereich wie Atorvastatin 10 mg, Simvastatin 20 mg oder Pravastatin 40 mg/Tag. Die Daten lassen darauf schließen, dass mit den genehmigten höheren Dosen von Atorvastatin oder Simvastatin eine größere Wirksamkeit möglich ist. Es wurden keine Studien durchgeführt, in denen die Wirksamkeit von Cerivastatin bei der primären oder sekundären Prävention von koronarer

Herzkrankheit untersucht wurde. Es gibt jedoch keinen Grund anzunehmen, dass die nach Behandlung mit anderen Statinen beobachtete positive Wirkung nicht auch unter Cerivastatin auftreten würde.

## **ÜBERBLICK ÜBER DIE SICHERHEIT**

Auf der Grundlage der Bewertungsberichte des Berichterstatters und des Mitberichterstatters und der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten fand im CPMP eine Diskussion über die Sicherheit von Arzneimitteln, die Cerivastatin enthalten, statt. Die wichtigsten Punkte sind nachstehend zusammengefasst.

Häufig gemeldete unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter Statinen sind gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Myalgien, Dyspepsie, Störungen des Zentralnervensystems und Schlafstörungen. Die klinisch schwerwiegendsten unerwünschten Reaktionen sind Lebertoxizität und Myopathien einschließlich Rhabdomyolyse.

### **Präklinische Daten**

Die toxikologischen Daten bestätigten die Myotoxizität von Cerivastatin.

### **Pharmakokinetische Daten**

Cerivastatin wird rasch und vollständig (98 %) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und erreicht Spitzenkonzentrationen im Plasma innerhalb von 2-3 Stunden nach der Einnahme. Anschließend nimmt die Konzentration monoexponentiell ab. Die Pharmakokinetik von Cerivastatin ist linear: der Plasmaspitzenpiegel ( $C_{max}$ ) und die Fläche unter der Kurve (AUC) nehmen dosisproportional über den Dosisbereich von 0,05 bis 0,8 mg zu. Die Bioverfügbarkeit von Cerivastatin ist mit 60 % höher als diejenige von allen anderen Statinen.

Cerivastatin wird ausschließlich über die Leber ausgeschieden. Die Metaboliten M-1 (demethyliert) und der Metabolit M-23 (hydroxyliert) stellen die beiden Stoffwechselwege dar, wobei die M-1-Bildung durch Cytochrom P450 CYP2C8 und CYP3A4 und M-23 allein durch CYP2C8 katalysiert wird. Ein dritter kleiner Metabolit (M-24) ist im Humanplasma nicht nachweisbar. Alle drei Metaboliten sind aktive HMG-CoA-Reduktasehemmer mit ähnlicher Wirkstärke wie die Stammsubstanz. Ca. 70 % der verabreichten Dosis werden als Metaboliten mit dem Stuhl ausgeschieden und 30 % im Urin.

### **Pharmakokinetische Wirkungen der Interaktionen**

Höchst Dosen der potenten Inhibitoren von CYP3A4, Erythromycin und Itraconazol, erhöhten die Cerivastatinkonzentrationen um bis zu 50 %, ohne dass dies in den Interaktionsstudien auf die Sicherheitsparameter oder die Verträglichkeit auswirkte. Dagegen wurde das Potenzial für Interaktionen zwischen Cerivastatin und CYP2C8-Inhibitoren oder die Wirkung von Substanzen, die CYP-Enzyme induzieren, auf die Bioverfügbarkeit von Cerivastatin nicht angemessen untersucht.

Im Mai 2001 untersuchte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die potenzielle pharmakokinetische Interaktion mit Gemfibrozil mittels einer randomisierten 2-Phasen-Crossover-Studie zur Beurteilung des Einflusses einer 3-tägigen vorausgehenden und gleichzeitigen Behandlung mit zweimal täglich 600 mg Gemfibrozil auf die Pharmakokinetik einer oralen Einzeldosis von 0,2 mg Cerivastatin. Das Verhältnis der AUC unter Kombinationstherapie vs. Monotherapie lag bei 4,22 (3,48 – 5,12). In ähnlicher Weise betrug das Verhältnis für die  $C_{max}$  1,82 (1,52 – 2,17). Außerdem ergaben die individuellen Plasmakonzentrations-/Zeitprofile eine verlängerte systemische Exposition und veränderte Eliminationshalbwertszeiten, was auf eine beträchtliche Interaktion zwischen den beiden Arzneimitteln schließen lässt.

### **Daten aus klinischen Studien**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte eine gepoolte Auswertung von 19 Studien vor, die zwischen Sommer 1992 und Sommer 2000 durchgeführt wurden. Bei allen Studien handelte es sich um randomisierte Doppelblindstudien mit mindestens einem Kontrollarm, die über mindestens 8 Wochen durchgeführt wurden. Sechs der Studien (3.506 Patienten) gingen in Anschlussstudien über längere Zeiträume über (48-100 Wochen) und stellten damit das Kollektiv der „Langzeitsicherheit“. Die Daten der kurzfristigen Sicherheit wurden mit den gepoolten Placebodaten verglichen, während die Daten der Langzeitsicherheit mit einer kombinierten Behandlungsgruppe aus gepoolten Lovastatin-, Simvastatin-, Fluvastatin- und Pravastatindaten verglichen wurde.

Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, sind Erhöhungen der CPK-Spiegel über das 10fache der oberen Grenze des Normalbereichs hinaus für Patienten, die mit Cerivastatin in Dosen zwischen 0,2 mg und 0,4 mg behandelt wurden, ähnlich, während die Zahl für Patienten, die mit 0,8 mg behandelt wurden, um das 7fache höher liegt.

Tabelle 3: Erhöhungen der CPK-Spiegel unter „Kurzzeitbehandlung“ (normale und niedrige Ausgangswerte)

Ausmaß der Erhöhung	Cerivastatin					Placebo
	0,1 mg	0,2 mg	0,3 mg	0,4 mg	0,8 mg	
> 1xULN*	13,2 %	12,9 %	15,9 %	16,4 %	24,6 %	10,4 %
> 3xULN*	0,9 %	1,0 %	1,2 %	1,7 %	3,8 %	1,0 %
> 5xULN*	0,1 %	0,5 %	0,3 %	0,8 %	2,3 %	0,6 %
>10xULN*	0,0 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	1,4 %	0,2 %

\*Obere Grenze des Normalbereichs

Die am häufigsten betroffenen Körpersysteme waren sowohl in der Kurzzeit- als auch in der Langzeitauswertung der Gesamtorganismus, das Verdauungssystem und die Atemwege. Bei den meisten Körpersystemen hatten die anderen Statine eine ähnliche Inzidenz von unerwünschten Ereignissen wie Cerivastatin. Bei Ereignissen, die auf eine arzneimittelinduzierte Muskelschädigung hindeuten könnten (erhöhte CPK, Myalgie, Schmerzen in den Beinen, Gelenkschmerzen), war die Inzidenz bei 0,8 mg Cerivastatin höher als bei den niedrigeren Dosen von Cerivastatin und bei anderen Statinen. Für erhöhte CPK-Spiegel ist die Inzidenz bei 0,8 mg etwa doppelt so hoch wie diejenige, die bei anderen Statinen beobachtet wurde. Ein ähnliches Bild ergibt sich für unerwünschte Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten.

Tabelle 4: Erhöhungen der CPK-Spiegel unter Langzeitbehandlung (normale und niedrige Ausgangswerte)

Ausmaß der Erhöhung	Cerivastatin					Andere Statine
	0,1 mg	0,2 mg	0,3 mg	0,4 mg	0,8 mg	
> 1xULN*	29,8 %	25,8 %	30,9 %	30,6 %	39,2 %	27,0 %
> 3xULN*	2,2 %	2,6 %	2,4 %	3,9 %	58,8 %	2,6 %
> 5xULN*	0,2 %	1,0 %	0,9 %	2,1 %	3,5 %	1,1 %
>10xULN*	0,0 %	0,3 %	0,4 %	0,6 %	2,0 %	0,3 %

\*Obere Grenze des Normalbereichs

Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, ist der Anteil der Patienten, bei denen es nach Langzeitbehandlung zu CPK-Erhöhungen über das 10fache der oberen Grenze des Normalbereichs hinaus kommt, für Cerivastatin 0,1 mg bis 0,3 mg ähnlich wie derjenige, der mit anderen Statinen beobachtet wurden. Für

Cerivastatin 0,4 mg ist der Anteil leicht erhöht (etwa 2fach), während für Patienten, die mit Cerivastatin 0,8 mg behandelt wurden, in etwa ein 7fach höherer Anteil vorliegt. Bei der Auswertung nach Alter und Geschlecht fand sich die höchste Melderate einer CPK-Erhöhung über das 5fache der oberen Grenze des Normalbereichs für die 0,8-mg-Gruppe bei älteren Frauen ( $\geq 65$  Jahre), was auf eine potenzielle Risikogruppe hindeuten könnte.

In den Kurzzeitstudien weist die Gesamtinzidenz aller unerwünschten Ereignisse eine dosisabhängige Erhöhung aus. Weniger deutlich ist die dosisabhängige Erhöhung in den Langzeitstudien, für die kein Unterschied zwischen Cerivastatin 0,4 mg und 0,8 mg besteht. Dies kann an der geringen Zahl der Studien mit höheren Dosen liegen. Ein ähnliches Bild findet sich bei schweren unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten.

Die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, die Anzeichen für eine arzneimittelinduzierte Muskelschädigung sein können (CPK-Erhöhung, Myalgie, Arthralgie und Schmerzen in den Beinen), ist unter Cerivastatin 0,8 mg deutlich höher als bei den niedrigeren Dosen oder anderen Statinen. Für Cerivastatindosen  $\leq 0,4$  mg ist bei kurzzeitiger Behandlung der Anteil der Patienten, bei denen es zu CPK-Erhöhrungen über das 10fache der oberen Grenze des Normalbereichs kommt, über alle Dosierungen hinweg ähnlich und mit dem von Placebo vergleichbar. Dagegen zeigen die Langzeitdaten eine leichte Erhöhung (etwa 2fach) für Cerivastatin 0,4 mg gegenüber dem der niedrigeren Dosierungen oder anderen Statinen. Unter Langzeitbehandlung ist die Inzidenz von CPK-Spiegeln über dem 10fachen der oberen Grenze des Normalbereichs unter Cerivastatin 0,8 mg ca. 3-mal so hoch wie mit Cerivastatin 0,4 mg und 7-mal so hoch wie mit anderen Statinen. In keiner Behandlungsgruppe lagen Meldungen über Rhabdomyolyse vor. Dies überrascht kaum, da es sich hier um eine in hohem Maße selektierte, sorgfältig überwachte Population handelt.

#### Vergleichsdaten zur Sicherheit aus veröffentlichten Studien

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führte eine Literaturrecherche zur Sicherheit von Statinen und Statin-Fibrat-Kombinationen durch. Die Inzidenz von Rhabdomyolyse (bestätigt und unbestätigt), von unerwünschten Erhöhungen der ALT-/AST-Spiegel, die zum Behandlungsabbruch führten, sowie von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) für Cerivastatin 0,4 mg und 0,8 mg und äquipotente Dosen der anderen Statine ist in Tabelle 5 und 6 aufgeführt.

Tabelle 5. Inzidenz von Rhabdomyolyse (bestätigt (c) und unbestätigt (u)), erhöhten AST-/ALT-Spiegeln und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) für Cerivastatin 0,4 mg und äquipotente Dosen der anderen Statine

Dosis (mg/Tag)	Inzidenz ( %)				
	Rhabdo (C)	Rhabdo (U)	ALT/AST>3x obere Grenze des Normal- bereichs	Abbruch wegen UEs	SUE
Cerivastatin 0,4 mg	0,08	1,67	0,24	0,99	0,79
Atorvastatin 10 mg	0,04	0,52	0,24	2,05	0,76
Simvastatin 20 mg	0	2,08	0,41	0,78	0,20
Lovastatin 40 mg	0,04	1,24	0,65	9,81	5,35
Fluvastatin 80 mg	0	0,77	0	5,45	2,7
Pravastatin 40 mg	0	2,29	1,23	2,11	5,25

Tabelle 6. Inzidenz von Rhabdomyolyse (bestätigt (c) und unbestätigt (u)), erhöhten AST-/ALT-Spiegeln und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) für Cerivastatin 0,8 mg und äquipotente Dosen der anderen Statine

Dosis (mg/Tag)	Inzidenz (%)				
	Rhabdo (C)	Rhabdo (U)	ALT/AST >3x obere Grenze des Normal- bereichs	Abbruch wegen UEs	SUE
Cerivastatin 0,8 mg	0,37	1,21	0,44	1,14	0,57
Atorvastatin 20 mg	0	1,69	0,22	0,90	1,41
Simvastatin 40 mg	0,02	1,22	0,64	2,62	1,48
Lovastatin 80 mg	0,09	1,43	0,89	4,16	5,91
Pravastatin 80 mg*	0	0,62	1,0	1,0	0

\*In der EU nicht zugelassen

Diese Daten lassen vermuten, dass die Inzidenz von bestätigter Rhabdomyolyse für Cerivastatin 0,4 mg und 0,8 mg in veröffentlichten Studien höher ist als diejenige unter den anderen Statinen. Dies gilt jedoch nicht für die Inzidenz von unbestätigten Fällen, hier ist die Inzidenz im Großen und Ganzen mit derjenigen der anderen Statine vergleichbar. Für die Statin-Fibrat-Kombination lassen diese Daten auf keine erhöhte Inzidenz von Rhabdomyolyse (bestätigt oder unbestätigt) schließen, wenn ein beliebiges Statin in Kombination mit einem beliebigen Fibrat verwendet wird.

Die Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen mit Cerivastatin 0,4 mg ist bei äquipotenten Dosen mit Atorvastatin vergleichbar, aber geringfügig höher als diejenige, die unter Simvastatin festgestellt wurde, und geringfügig niedriger als die Inzidenz unter Lovastatin. Für 0,8 mg Cerivastatin ist die Inzidenz geringer als unter allen anderen Statinen, aber die Daten sind sehr beschränkt.

Unter den mit Cerivastatin behandelten Patienten wurden keine Todesfälle gemeldet. Dies steht 113 (1,4 %), 106 (0,6 %) bzw. 5 (0,05 %) Todesfällen bei Patienten gegenüber, die mit Lovastatin, Simvastatin bzw. Atorvastatin behandelt wurden.

Insgesamt legen diese Daten den Schluss nahe, dass die Inzidenz von bestätigter, aber nicht von unbestätigter Rhabdomyolyse unter Cerivastatin höher ist als bei den anderen Statinen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen äußert, dass der Verdacht auf Rhabdomyolyse (bestätigt oder unbestätigt) das Worst-Case-Szenario darstellt. Allerdings wurde Myalgie, ein häufig gemeldetes Symptom, als unbestätigte Rhabdomyolyse eingestuft, sofern sie nicht mit einem CPK-Spiegel über dem 10fachen der oberen Grenze des Normalbereichs oder einem Anzeichen für ein Nierenversagen einherging oder einen stationären Aufenthalt erforderte. Daher könnte eine erhöhte Inzidenz von unbestätigter Rhabdomyolyse unter Cerivastatin verwässert sein. Somit ist der geeignetste Vergleich derjenige der bestätigten Rhabdomyolyse. Es ist zu beachten, dass die Zahl der Fälle, die diesen Annahmen unterliegt, sehr niedrig ist.

### Daten aus der Anwendungserfahrung

Daten zur Exposition

Daten lassen darauf schließen, dass Cerivastatin weniger häufig verwendet wird als andere Statine.

### Spontane Meldungen

Bis zum 8. August 2001 gingen bei der Abteilung Arzneimittelsicherheit von Bayer insgesamt 5.667 Meldungen ein, die 11.637 Fälle von Verdacht auf unerwünschte Arzneimittelreaktionen im Zusammenhang mit der Einnahme von Cerivastatin umfassten. Die Mehrzahl der gemeldeten Reaktionen (78 %) bezog sich auf folgende COSTART-Körpersysteme: Muskeln/Skelett (3.417; 29 %), Gesamtorganismus (1.814; 16 %), Verdauungssystem (1.663; 14 %), Stoffwechsel/Ernährung

(1.354; 12 %), Nervensystem (914; 8 %) und Harn- und Geschlechtsorgane (768; 7 %). Bei den schwerwiegenden UAWs bezogen sich 55 % auf Muskeln/Skelett, Harn- und Geschlechtsorgane und Stoffwechsel/Ernährung, diese entsprechen den Meldungen von Rhabdomyolyse.

#### Rhabdomyolyse

Es lagen 1.302 Fälle (23 %) von bestätigter und 1.603 Fälle (28 %) von unbestätigter Rhabdomyolyse vor. „Verdacht auf“ Rhabdomyolyse macht daher 51 % aller spontanen Meldungen aus.

Unter 0.4 mg Cervastatin Monotherapie liegen die Melderaten für Rhabdomyolyse höher als bei niedrigeren Cervastatindosen. Melderaten von Rhabdomyolyse lagen bei einer Dosis von 0.8 mg wesentlich höher als solche unter Dosen von 0.4 mg und niedrigeren Dosen.

Bei der gleichzeitigen Einnahme von Cervastatin mit Fibraten (in erster Linie Gemfibrozil) war die Melderate in Abhängigkeit von der Melderegion mit zunehmender Dosis erheblich höher. Unter Monotherapie war die Melderate bei einer Dosis von 0.4 mg Cervastatin höher als bei einer niedrigeren Dosis von Cervastatin. Die Melderate bei einer Dosis von 0.8 mg Cervastatin war wesentlich höher als Vergleichsmelderaten unter niedrigeren Dosen.

Eine Suche in der Datenbank Adverse Event Reporting System (AERS) der FDA ergab weltweit 6.489 Meldungen von Rhabdomyolyse im Zusammenhang mit der Einnahme von einem beliebigen Statin bis Ende 2000. Die Melderaten von bestätigter Rhabdomyolyse und Verdacht auf Rhabdomyolyse im Zusammenhang mit einer Cervastatin-Monotherapie ist höher als diejenige, die unter jedem anderen Statin festgestellt wurde.

Die WHO-Datenbank enthält 546 Meldungen von Rhabdomyolyse im Zusammenhang mit der Einnahme von Cervastatin. Die Melderate von Rhabdomyolyse unter Cervastatin ist höher als diejenige mit anderen Statinen und hat sich entgegen den Erwartungen mit der Zeit erhöht. Von den 546 Meldungen von Rhabdomyolyse unter Cervastatin lag in 302 Fällen (55 %) eine gleichzeitige Verordnung von Gemfibrozil vor. Die unverhältnismäßig hohe Melderate unter Kombinationstherapie bezogen auf den Anteil an Verordnungen lässt auf eine starke Interaktion zwischen den beiden Arzneimitteln schließen, die ein erhöhtes Rhabdomyolyserisiko bewirkt. Die Interaktion zwischen Cervastatin und Gemfibrozil scheint außerdem ein erhöhtes Risiko für Nierenversagen, Myositis, Myopathie und Tod darzustellen.

Die Daten für die Einnahme von Gemfibrozil mit den anderen Statinen lassen ebenfalls ein erhöhtes Risiko vermuten, jedoch ist das Missverhältnis zwischen der Melderate unter Kombinationstherapie und dem Anteil der Verordnungen weniger ausgeprägt als unter Cervastatin.

Ein ähnliches unverhältnismäßig hohes Risiko findet sich auch, wenn gleichzeitig Clopidogrel verordnet wird. Von den 45 Meldungen von unerwünschten Ereignissen unter gleichzeitiger Verordnung der beiden Arzneimittel handelte es sich in 20 Fällen (44 %) um Rhabdomyolyse.

#### Todesfälle

Unter den bestätigten Rhabdomyolysefällen endeten 7,6 % tödlich. Von Beginn der Vermarktung bis Ende September 2001 wurden Bayer 99 Todesfälle gemeldet. Die Mehrzahl trat in den USA auf (62,63 %), 21 Fälle (21,2 %) in der EU, die anderen in Japan und der restlichen Welt. Die Mehrzahl der gemeldeten tödlichen Fälle trat im Jahr 2001 auf (70,51 %). Obwohl in den USA 1999 entsprechende Gegenanzeigen eingeführt wurden, verordneten Ärzte dort weiterhin Gemfibrozil und Cervastatin gleichzeitig.

In 52 % der Fälle hing der Tod wahrscheinlich mit Rhabdomyolyse zusammen, in 33,7 % der Fälle war dieser Zusammenhang möglich, und in 14,3 % bestand kein Zusammenhang (kein zeitlicher Zusammenhang, andere Ursachen). Es gab keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern, und das mittlere Alter lag bei 70,9 Jahren. Unter den tödlichen Fällen lag in 36,4 % eine Begleitmedikation mit Gemfibrozil und in 17,7 % eine Begleitmedikation mit Clopidogrel vor. Beachtenswert ist, dass für Cervastatin an erster Stelle der gemeldeten Todesursachen die Rhabdomyolyse lag, während dies für die anderen Statine Lebersversagen war. Die Melderate von tödlichem Lebersversagen unter

Cerivastatin war um das 2-6fache niedriger als die der anderen Statine. Cerivastatin ist mit einer höheren Melderate von tödlicher Rhabdomyolyse assoziiert als Atorvastatin, und die Einnahme von Cerivastatin in Kombination mit Gemfibrozil erhöht die Melderate von tödlicher Rhabdomyolyse bei niedrigeren Cerivastatindosen.

### **Anwendungsbeobachtungen**

Zwischen 1998 und 1999 wurden in Deutschland zahlreiche Anwendungsbeobachtungen durchgeführt. Insgesamt wurden 43.366 Hypercholesterinämiepatienten im Durchschnittsalter von 59 Jahren mit Cerivastatin behandelt. Der Median der Beobachtungsdauer betrug 10 Wochen. Die Anfangsdosen lagen bei 0,1 mg/Tag (15 %), 0,2 mg/Tag (56,7 %) und 0,3 mg/Tag (26,3 %), wobei die Dosen schleichend nach oben oder unten verändert wurden. 32 % der Patienten wurden zuvor bereits mit Lipidsenkern behandelt, bei 15 % war dies ein Statin.

Bei 172 dieser Patienten (0,4 %) trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis auf, das für eine Myopathie spricht (erhöhte CPK, Myopathie, Myositis, Myalgie, Myastenie, Arthralgie). Es wurden keine Fälle von Rhabdomyolyse beobachtet. Die Häufigkeit dieser unerwünschten Ereignisse ist offensichtlich nicht dosisabhängig. Bei Patienten, die zuvor mit einem Statin behandelt wurden, war die Inzidenz dieser UEs doppelt so hoch wie in anderen Gruppen (0,76 % vs. 0,35 %). Die Inzidenz dieser UEs war außerdem bei den Patienten höher, die gleichzeitig andere Lipidsenker nahmen, als bei denjenigen, die dies nicht taten (0,58 % vs. 0,39 %).

### CORE-Studie

Zwei weitere Anwendungsstudien wurden in Deutschland durchgeführt, deren Resultate wurden nicht veröffentlicht.

### **Pharmakoepidemiologische Studien**

#### Pacificare

Es wurde zahlreiche pharmakoepidemiologische Studien unter Verwendung der Pacificare-Datenbank für Erstattungsansprüche durchgeführt. In der ersten Studie wurden Patienten 180 Tage nach der Erstverordnung eines Statins beobachtet, um das Auftreten einer Myopathie festzustellen, die die Falldefinition erfüllte. Eine Anforderung bestand darin, dass die Fälle innerhalb von 30 Tagen nach Verordnung des Statins aufgetreten sein mussten und nach der Diagnose die Statinbehandlung abgebrochen oder der Patient auf ein anderes Medikament umgestellt werden musste.

In Studie 1 traten in einer Kohorte von 133.454 Patienten 394 Myopathiefälle auf, die die Studiendefinition erfüllten. Tabelle 7 zeigt die rohen absoluten Risiken für das letzte Statin vor der Diagnose und die bereinigten Odds Ratios für Myopathie mit dem letzten Statin (mit oder ohne Gemfibrozil) verglichen mit Cerivastatin-Monotherapie. Die rohen absoluten Raten waren in allen Klassen ähnlich. Die bereinigten Odds Ratios für Myopathien mit dem letzten Statin (mit oder ohne Gemfibrozil) war verglichen mit Cerivastatin (Monotherapie) nicht signifikant. Die meisten Myopathiefälle waren nicht schwerwiegend.

Die logistische Regressionsanalyse des Myopathierisikos für Cerivastatin mit gleichzeitig verabreichtem Gemfibrozil gegenüber einer Cerivastatin-Monotherapie (bereinigt um Alter, Geschlecht, Diabetes, Umstellung und Dosis) ergab eine bereinigte Odds Ratio von 25,5 mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 12,9 bis 50,3. Von anderen Statinen wurde berichtet, dass sie in Kombination mit Gemfibrozil gegenüber der Monotherapie kein erhöhtes Myopathierisiko haben.

Tabelle 7: Ergebnisse der Studie 1

Letztes Statin vor der Falldiagnose	Absolutes Myopathierisiko % (Zahl der Exponierten)	Bereinigte* Odds Ratios für Myopathien mit dem letzten Statin (mit oder ohne Gemfibrozil) verglichen mit Cerivastatin ohne Begleittherapie.
Simvastatin	0,2 % (5.279)	0,8 (0,4-1,7)

Cerivastatin	0,3 % (12.340)	Referenz
Fluvastatin	0,3 % (31.941)	1,3 (0,8-2,0)
Atorvastatin	0,4 % (29.916)	1,6 (1,0-2,5)
Lovastatin	0,3 % (809)	1,0 (0,2-4,3)
Pravastatin	0,2 % (53.169)	1,1 (0,7-1,8)

\* Bereinigung um Alter, Geschlecht, Diabetes, Umstellung und Dosis

Bei Studie 2 handelte es sich um eine Erweiterung der ersten Studie. Sie deckte denselben Zeitraum und weitere 18 Monate ab. Die Ergebnisse ließen vermuten, dass Cerivastatin mit dem niedrigsten Risiko einer Myopathie einherging, während Fluvastatin das höchste Risiko beinhaltete. Eine mögliche Erklärung für das erhöhte Risiko einer Myopathie mit Fluvastatin ist die höhere Anwendung von Erythromycin und Azol-Antimykotika in dieser Gruppe.

In Studie 3 ging es um die Probleme von Tod, stationären Aufenthalt im Zusammenhang mit Myopathien und die Befürchtungen einer übersehenen Rhabdomyolysediagnose. Die vorläufigen Ergebnisse legten den Schluss nahe, dass das Gesamtrisiko einer Myopathie bei 0,4 % lag und dass die Klinikaufenthaltsrate wegen Myopathie im Zusammenhang mit der Anwendung einer Cerivastatin-Monotherapie nicht höher lag als für andere Statine. Bei gleichzeitiger Einnahme von Cerivastatin und Gemfibrozil war das Risiko einer Myopathie gegenüber der Monotherapie 8fach erhöht.

Alle diese Studien basierten auf denselben Patientenkollektiven mit unterschiedlichem Umfang und können daher nicht als unabhängig betrachtet werden.

#### GPRD-Datenbank

Diese Studie basierte auf einer bevölkerungsbezogenen Kohorte von Personen, bei denen eine Hyperlipidämie neu diagnostiziert wurde und/oder die eine Verordnung für einen Lipidsenker erhielten. Es wurden alle Fälle von ambulant erworbenem Nierenversagen, Myotoxizität, fulminantem Leberversagen und Tod identifiziert.

Die Kohorte umfasste 68.374 Patienten, bei denen erstmals eine Hyperlipidämie dokumentiert wurde. Von diesen Patienten wurden 23.707 während der Beobachtungsphase für einige Zeit nicht behandelt, 23.343 bekamen Statine verordnet, 2.283 bekamen Fibrat verordnet und 900 bekamen Statine und Fibrat verordnet. 2.053 Patienten berichteten über muskelbezogene Symptome, kein Patient hatte einen Kreatinkinasespiegel von mehr als 1.000 U/l.

16 Fälle wurde als mögliche oder wahrscheinliche Fälle eines erworbenen Nierenversagens eingestuft. Die Inzidenz lag in der Statingruppe bei 1,6 pro 10.000 Patientenjahre, in der Cerivastatingruppe bei 0 pro 10.000 Patientenjahre. Für die Gruppe, die gleichzeitig ein Statin und ein Fibrat erhielt, lag die Rate bei 27,2 pro 10.000 Patientenjahre. In der Beobachtungsphase traten keine Fälle von fulminantem Leberversagen auf.

Insgesamt kam es zu 992 Todesfällen (alle Ursachen zusammengenommen). Die rohe Mortalitätsrate lag bei 8,3 pro 1.000 Personenjahre für Cerivastatin, 7,9 für Atorvastatin, 10 für Simvastatin, 10,8 für Pravastatin und 11,9 für Fluvastatin gegenüber 6,3 für Fibrat und 4,2 in der unbehandelten Gruppe.

#### Mediplus

Die UK-Datenbank wurde auf Erstfälle von Myopathie, Myositis oder Nierenversagen nach Verordnung eines beliebigen Statins geprüft. Die Auswertung wurde für die Patienten wiederholt, die nicht von dem Statin auf eine andere Behandlung umgestellt wurden. Die Unterschiede zwischen den Statinen für das rohe absolute Risiko von Myopathie/Nierenversagen erscheint gering.

#### **Weitere Daten**

Die Prüfung der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Originaldaten warf eine Reihe von Fragen auf, zu denen der CPMP weitere Informationen verlangte. Daher verabschiedete der CPMP im Dezember 2001 eine Liste noch ausstehender Punkte.

## Wechselwirkung zwischen Cerivastatin und Clopidogrel

### In-vitro-Untersuchungen

Es wurde eine Untersuchung der potenziellen pharmakodynamischen Interaktion zwischen Clopidogrel und Cerivastatin an humanen Lebermikrosomen durchgeführt. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass pharmakokinetische Interaktionen nicht auf der Inhibition des CYP450-vermittelten Metabolismus von Cerivastatin beruhen.

### Daten aus klinischen Studien

Die Princess-Studie wurde konzipiert um festzustellen, ob eine frühe, akute Behandlung mit Cerivastatin nach einem Myokardinfarkt die Inzidenz der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität reduzieren würde. Die Patienten wurden in randomisierter Form der Behandlung mit 0,4 mg oder Placebo zugeteilt, mit der Option, die Dosis schleichend auf 0,8 mg zu erhöhen. Diese Studie wurde nach der Marktrücknahme und der Einstellung des Vertriebs von Cerivastatin gestoppt.

### Daten aus spontanen Meldungen

Eine erneute Auswertung der Daten, die dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bis zum 30. September 2001 spontan gemeldet wurden, ergab 1.579 bestätigte Fälle von Rhabdomyolyse unter 7.620 Meldungen. In 567 Fällen (36,5 %) wurden gleichzeitig Gemfibrozil oder sonstige Fibrate verordnet, in 246 Fällen (15,6 %) Clopidogrel. In 6 Fällen lag eine Begleitmedikation mit Gemfibrozil und Clopidogrel vor. Die Mehrzahl (85 %) der Rhabdomyolysefälle, die unter gleichzeitig verabreichtem Clopidogrel gemeldet wurden, fanden sich bei Patienten, die entweder 0,4 mg oder 0,8 mg Cerivastatin erhielten. 17 Fälle endeten tödlich (17,2 % aller Todesfälle).

Im Vergleich zur Monotherapie erhöhte sich die Melderate, wenn Cerivastatin in einer Dosis von 0,4 mg oder mehr zusammen mit Clopidogrel verordnet wurde. In einer Cerivastatindosis von 0,8 mg waren die Melderaten mit denen vergleichbar, die mit dieser Dosis bei gleichzeitig verordnetem Gemfibrozil festgestellt wurden.

Es besteht ein deutlicher klinischer Anhalt, dass eine Interaktion zwischen Clopidogrel und Cerivastatin vorliegt, die zu erhöhten Plasmaspiegeln von Cerivastatin und damit zu einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko führt. Nach den In-vitro-Daten scheint der Interaktionsmechanismus nicht auf der Inhibition des CYP450-vermittelten Metabolismus zu beruhen, der genaue Mechanismus bleibt jedoch unbekannt. Keine der Interaktionen mit Gemfibrozil oder Clopidogrel war aufgrund des Metabolismus von Cerivastatin vorhersehbar. Die Unkenntnis des definitiven Mechanismus bedeutet, dass es schwierig ist vorherzusagen, wie viele andere mögliche Interaktionen es geben kann, die zu einem erhöhten Rhabdomyolyserisiko führen können.

**Rechtfertigung des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass das Risiko für Myopathien mit Cerivastatin 0,1 bis 0,3 mg nicht dasjenige von anderen äquipotenten Dosierungen der anderen Statine übersteigt.**

Die Daten von 8.804 Patienten, die in klinische Studien aufgenommen und Cerivastatin von 0,025 mg bis 0,4 mg über 8 bis 24 Wochen erhielten, legen den Schluss nahe, dass der Anteil der Patienten mit CPK-Erhöhungen über das 10fache der oberen Grenze des Normalbereichs in allen Dosierungen und auch unter Placebo ähnlich ist. Die Langzeitexposition (> 24 Wochen) zeigt eine leichte Erhöhung für Cerivastatin 0,4 mg gegenüber dem Anteil bei niedrigeren Dosierungen oder anderen Statinen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen argumentierte, dass das Auftreten einer Rhabdomyolyse in den ersten 6 bis 12 Behandlungswochen wahrscheinlicher ist und die Kurzzeitdaten daher eine höhere Relevanz hätten.

Die Daten aus veröffentlichten klinischen Studien legen den Schluss nahe, dass das Risiko einer unbestätigten Rhabdomyolyse (einschließlich Fällen, in denen eine erhöhte CPK oder Muskelsymptome allein auftreten) unter Cerivastatin ähnlich ist wie bei anderen Statinen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legte eine Aktualisierung der spontanen Meldungen aus der FDA-AERS-Datenbank vor, die Meldungen bis zum 7. August 2001 (zuvor bis 31. Dezember 2000) umfasste.

Die Melderaten von bestätigten Fällen von Rhabdomyolyse im Zusammenhang mit 0,2 mg bis 0,8 mg Cerivastatin-Monotherapie sind höher als diejenigen mit den anderen Statinen. Die Melderaten für eine Cerivastatin-Monotherapie in Dosen von 0,2 mg bzw. 0,4 mg sind höher als diejenigen für die jeweiligen äquipotenten Dosen von Simvastatin und Atorvastatin. Die Melderaten für Cerivastatin bei Anwendung in Kombination mit Gemfibrozil in Dosen von 0,4 mg und 0,8 mg sind gegenüber äquipotenten Dosen von Simvastatin und Atorvastatin wesentlich höher.

Die Daten von Patienten, die gleichzeitig Cerivastatin und Clopidogrel erhalten, deuten auf eine erhöhte Melderate von bestätigter Rhabdomyolyse hin. In Ländern außerhalb der USA lag die Zahl der bestätigten Fälle von Rhabdomyolyse bei 16 unter kombinierter Cerivastatin-Clopidogrel-Anwendung, von denen 4 tödlich endeten.

Es wurden keine bestätigten Fälle von Rhabdomyolyse mit Clopidogrel-Begleitmedikation für die anderen Statine gemeldet, mit Ausnahme von mit Simvastatin, jedoch endete kein Fall tödlich. Unter Berücksichtigung von Expositionsdaten liegt die Melderate bei Verwendung von Cerivastatin wesentlich höher.

In den USA lag die Gesamtzahl der bestätigten Fälle von Rhabdomyolyse bei 49 unter kombinierter Cerivastatin-Clopidogrel-Anwendung, von denen 8 tödlich endeten. Die Melderate unter Verwendung von Cerivastatin lag im Vergleich zur Anwendung von Simvastatin und Pravastatin in Kombination mit Clopidogrel wesentlich höher. Für andere Statine lagen keine Daten vor.

Tödliche Rhabdomyolysefälle, die der FDA vor dem 26. Juni 2001 gemeldet wurden und unter den verschiedenen Statinen auftraten, sind in Tabelle 8 zusammengefasst, die kürzlich im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde.

Tabelle 8: Gemeldete Fälle von tödlicher Rhabdomyolyse für alle in den USA abgegebenen Statine, seit diese Produkte auf den Markt kamen.

	Cerivastatin	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Ins-gesamt
Datum der Zulassung	06.26.97	12.17.96	12.31.93	08.31.87	10.31.91	12.23.91	
Tödliche Fälle von Rhabdomyolyse	31	6	0	19	3	14	73
Melderate (pro 1 Mio. Verordnungen)	3,16	0,04	0	0,19	0,04	0,12	0,15

Eine tödliche Rhabdomyolyse ist ein seltenes Ereignis unter Statinanwendern, die Melderaten liegen für die meisten Statine weit unter 1 Todesfall pro Mio. Verordnungen. Die Rate von tödlicher Rhabdomyolyse unter Cerivastatintherapie ist jedoch 16- bis 80-mal so hoch wie die Rate unter jedem anderen Statin. Nach Ausschluss der Fälle, in denen Gemfibrozil gleichzeitig verordnet wurde, liegt die Melderate von tödlicher Rhabdomyolyse bei 1,9 pro Mio. Verordnungen, also 10- bis 50-mal höher als die Raten für die anderen Statine. Die Zahl der tödlichen Fälle ohne Begleitmedikation mit Clopidogrel wurde in dieser Arbeit nicht angegeben.

## Pharmakoepidemiologische Studien

### US PACIFIC HEALTHCARE-Studie

Es ging ein Abschlussbericht der 3<sup>rd</sup> PacifiCare/Prescription Solutions ein. Der vorläufige Bericht war in den vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ursprünglich eingereichten Unterlagen enthalten. Der Hauptunterschied zwischen dem Abschlussbericht und dem vorläufigen Studienbericht liegt in der Definition des Nierenversagens in der Falldefinition. Während in den vorläufigen Bericht alle Fälle von Nierenversagen eingegangen sind, wurde die Falldefinition nun etwas eingeschränkt, was zu einer etwas niedrigeren Zahl von Fällen führte. Es wurden weitere Einzelheiten zu Begleiterkrankungen, Begleitmedikationen, Todesfällen, Leberreaktionen und Sterblichkeit genannt. Die Gesamtergebnisse entsprachen jedoch denjenigen des früheren Berichts. Eine Begleitmedikation mit Gemfibrozil lag bei 3,2 % der Kohorte vor.

Das nicht bereinigte Risiko einer Myopathie lag zwischen 0,59 % unter Lovastatin und 0,27 % unter Pravastatin. Für Cerivastatin lag das Risiko bei 0,54 %. Die bereinigte Odds Ratio für Myopathien für gleichzeitig verabreichtes Cerivastatin und Gemfibrozil gegenüber Pravastatin lag bei 10,5 (95 %-KI 4,2 bis 26,2). Keines der anderen Statine hatte gegenüber Pravastatin in Kombinationstherapie eine signifikant erhöhte Odds Ratio. Die bereinigte Odds Ratio für Myopathien für eine Cerivastatin-Monotherapie gegenüber Pravastatin lag bei 1,4 (95 %-KI 1,09 bis 1,74). Fluvastatin und Atorvastatin hatten gegenüber Pravastatin als Monotherapie ähnlich erhöhte Odds Ratios.

Unter den Myopathiefällen wurden 6,2 % stationär behandelt: von denen, die als stationäre Patienten diagnostiziert wurden, nahm der größte Teil (42 %) Cerivastatin und stand eher unter gleichzeitiger Gemfibroziltherapie als die stationären Myopathiepatienten, die andere Statine einnahmen. Von den Patienten, bei denen es unter Cerivastatin zu einer Myopathie kam, nahmen 61 %  $\leq$  0,4 mg ein, wobei bei 1 % die Dosis schleichend von einer niedrigen Dosis auf eine hohe Dosis erhöht wurde und 37 % von einem anderen Statin auf niedrig dosiertes Cerivastatin umgestellt wurden. Es gab keinen Unterschied zwischen den beobachteten und erwarteten Todesraten zwischen den Statinen.

#### GPRD

Der vorläufige Bericht der Studie wurde als Teil der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ursprünglich eingereichten Unterlagen vorgelegt. Dieser Abschlussbericht umfasste zusätzliche Patienten und erhöhte die für die Auswertung verfügbaren Personenjahre.

Die Gesamtinzidenz für ambulant erworbenes akutes Nierenversagen aus allen Fällen lag bei 1,4 pro 10.000. Die Inzidenzrate des akuten Nierenversagens unterschied sich zwischen den verschiedenen Statinen nicht statistisch signifikant. Nur einer der beurteilten Fälle von akutem Nierenversagen, der durch eine Quetschverletzung bedingt war, stellte sich mit klinischen Symptomen einer Rhabdomyolyse vor. Dies ergab eine Inzidenzrate für ambulant erworbene Rhabdomyolyse von 2,9 auf 1 Mio. Personenjahre. In der Studienpopulation traten keine Fälle von fulminantem Leberversagen auf.

Insgesamt kam es zu 2.826 Todesfällen (alle Ursachen zusammengenommen). Die rohen Mortalitätsraten lagen bei 11,9 pro 1.000 Personenjahre für Simvastatin, 12,2 für Cerivastatin, 11,0 für Atorvastatin, 10,8 für Pravastatin und 12,1 für Fluvastatin, gegenüber 7,9 für Fibrate, 5,5 in der unbehandelten Gruppe und 17,5 in der Non-Compliance-Phase von Patienten, die irgendwann mit Lipidsenkern behandelt wurden. Die Mortalitätsauswertung wurde durch eine fehlende Kontrolle von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Rauchen, Diabetes und Hypertonie beschränkt.

Schlussfolgernd zeigte diese Studie keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Risiko des ambulant erworbenen akuten Nierenversagens oder der Sterblichkeit (alle Ursachen zusammengenommen) für Cerivastatin im Vergleich mit Simvastatin. Es wurde keine statinbedingte Rhabdomyolyse ausgemacht. Angesichts des kleinen Kollektivs, das Cerivastatin (3.309 Patienten) und allgemein Statinen ausgesetzt war, können aus dieser Studie keine Schlüsse bezüglich einer dosisabhängigen schweren Myotoxizität oder eines Vergleichs der Myotoxizität zwischen den Statinen gezogen werden.

## DISKUSSION

Die häufigsten unerwünschten Reaktionen unter Statinen sind nicht schwerwiegende Reaktionen wie gastrointestinale Störungen, Kopfschmerzen, Myalgie, ZNS-Störungen und Schlafstörungen. Die klinisch bedeutsamsten unerwünschten Reaktionen sind Lebertoxizität und Myopathien. Das Sicherheitsprofil von Cerivastatin erscheint, mit Ausnahme des Myopathierisikos, mit denen anderer Statine vergleichbar zu sein. Vergleichende Daten aus veröffentlichten klinischen Studien legen den Schluss nahe, dass das Risiko von hepatischen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen möglicherweise bei Cerivastatin geringer ist.

Daten aus der gepoolten Auswertung von klinischen Studien mit Cerivastatin zeigen, dass die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, die auf eine Muskelschädigung hindeuten, einschließlich einer CPK-Erhöhung über das 10fache der oberen Grenze des Normalbereichs hinaus, dosisabhängig zunimmt. Für 0,8 mg Cerivastatin ist die Inzidenz einer CPK-Erhöhung über das 10fache der oberen Grenze des Normalbereichs hinaus 3-mal so hoch wie mit Cerivastatin 0,4 mg (2,0 % vs. 0,6 %) und 6-mal so hoch wie mit anderen Statinen (2,0 vs. 0,35 %).

Eine Prüfung der Sicherheitsdaten aller veröffentlichten Studien mit Statinen legte den Schluss nahe, dass die Behandlung mit Cerivastatin mit einem höheren Rhabdomyolyserisiko einhergeht als die Behandlung mit äquipotenten Dosen anderer Statine. Dies tritt besonders deutlich bei der 0,8-mg-Formulierung zu Tage, für die die Inzidenz von Rhabdomyolyse zwischen dem 4fachen und dem 10fachen derjenigen der anderen Statine liegt, wenngleich die Rhabdomyolyseinzidenz mit Cerivastatin 0,4 mg 2-mal so hoch ist wie bei den anderen Statinen. Der Standpunkt des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen, dass in klinischen Studien sehr wenige Fälle von Rhabdomyolyse gemeldet wurden und daher die unter Cerivastatin beobachtete höhere Inzidenz im Vergleich mit anderen Statinen mit Vorsicht zu interpretieren ist, wird akzeptiert. Aufgrund der Größe der Studien und der Patientenkollektive (in hohem Maße selektiert und sorgfältig überwacht), ist die geringe Zahl von Fällen jedoch nicht unerwartet.

Die aktualisierten Daten aus der FDA-Datenbank lassen darauf schließen, dass die Melderaten von bestätigten Fällen von Rhabdomyolyse im Zusammenhang mit 0,2 mg bis 0,8 mg Cerivastatin-Monotherapie höher sind als diejenigen mit den anderen Statinen..

Die Melderaten für 0,4 und 0,8 mg Cerivastatin bei Anwendung in Kombination mit Gemfibrozil liegen gegenüber äquipotenten Dosen von Simvastatin und Atorvastatin viel höher. Die Daten von Patienten, die gleichzeitig Cerivastatin und Clopidogrel erhalten, deuten auf eine erhöhte Melderate von bestätigter Rhabdomyolyse hin.

Die in den USA und in Großbritannien durchgeführten pharmakoepidemiologischen Studien lassen im Vergleich mit anderen Statinen nicht auf ein erhöhtes Myopathierisiko unter Cerivastatin schließen, sofern die Anwendung als Monotherapie erfolgt. Allerdings kamen Bedenken hinsichtlich der Methodik auf, die Schlussfolgerungen über das relative Risiko zwischen den Statinen schwierig machen. Die US-Studien bestätigen ein erhöhtes Risiko für Myopathien, wenn Cerivastatin in Kombination mit Gemfibrozil eingenommen wurde.

Die verfügbaren Daten der PRINCESS-Studie und spontane Meldungen legen den dringenden Verdacht nahe, dass das Rhabdomyolyserisiko erhöht ist, wenn Cerivastatin und Clopidogrel gleichzeitig verabreicht werden, und dass dieses erhöhte Risiko wahrscheinlich durch eine Interaktion zwischen diesen Substanzen bedingt ist. Auch wenn keine formalen Studien mit gesunden Probanden durchgeführt wurden, um die pharmakokinetische Interaktion zu bestätigen, gibt es derzeit keinen Grund anzunehmen, dass es sich hierbei wahrscheinlich um eine pharmakodynamische Interaktion handelt. Im Übrigen ist der Mechanismus dieser möglichen Interaktion weiterhin unbekannt.

Offensichtlich ist, dass die Interaktionen zwischen Cerivastatin und Gemfibrozil oder Clopidogrel aufgrund der bisherigen Erkenntnisse über ihren Stoffwechsel nicht vorhergesagt werden konnten. Trotz der Aufhebung der Lizenzen von Cerivastatin hat die Unkenntnis des definitiven Mechanismus, über den Cerivastatin eine Rhabdomyolyse induziert und mit Gemfibrozil und Clopidogrel interagiert, wichtige Implikationen für das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Cerivastatin.

## **SCHLUSSFOLGERUNGEN**

Cerivastatin führt eine wirksame und dosisabhängige Senkung von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Triglyzeriden und Apolipoprotein B herbei und erhöht den HDL-Cholesterinspiegel. Atorvastatin und Simvastatin sind in den höheren zugelassenen Dosen möglicherweise wirksamer. Im Gegensatz zu einigen anderen Statinen liegen keine Daten vor, die die Wirksamkeit von Cerivastatin bei der primären oder sekundären Prävention von koronarer Herzkrankheit nachweisen, aber es gibt keinen Grund anzunehmen, dass Cerivastatin sich nicht positiv auswirken würde.

Es gibt überzeugende Beweise, dass das Risiko einer Rhabdomyolyse unter Cerivastatin dosisabhängig ist. Die Auswertung von spontan gemeldeten Daten legt den Schluss nahe, dass das Risiko einer Myotoxizität sich insbesondere ab 0,4 mg erhöht.

Die Beurteilung der spontan gemeldeten unerwünschten Arzneimittelreaktionen zeigt eine erhöhte Melderate von Rhabdomyolyse, einschließlich Fällen mit tödlichem Ausgang, bei Cerivastatin im Vergleich mit anderen Statinen. Diese Ergebnis hat auch Bestand, wenn Meldungen mit interagierenden Arzneimitteln ausgeschlossen werden.

Daten aus pharmakoepidemiologischen Studien belegen nicht ein erhöhtes Risiko unter Cerivastatin-Monotherapie. Diese Studien bestätigen dagegen ein erhöhtes Risiko, wenn gleichzeitig Gemfibrozil verordnet wird.

Das Risiko einer Rhabdomyolyse erhöht sich in hohem Maße, wenn Cerivastatin in Kombination mit Gemfibrozil oder Clopidogrel verabreicht wird. Die mangelnde Vorhersehbarkeit von potenziellen Arzneimittelinteraktionen mit Cerivastatin hat wichtige Implikationen für die Risiko-Nutzen-Abwägung. Angesichts der US-Erfahrung wird das Vermeiden einer gleichzeitigen Verordnung von potenziell interagierenden Arzneimitteln als unrealistisch angesehen.

Der CPMP gelangte daher zu der Auffassung, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis für Cerivastatin unter normalen Anwendungsbedingungen in allen zuvor zugelassenen Dosierungen negativ ist.

## **BEGRÜNDUNG FÜR DEN WIDERRUF DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

In Erwägung folgender Gründe:

- Ungeachtet der Absicht der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, alle Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Cerivastatin enthalten und nach dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen sind, zurückzuziehen, beschloss der CPMP, das gemäß Artikel 36 der Richtlinie 2001/83/EG beantragte Verfahren fortzusetzen, da es galt, eine Angelegenheit der öffentlichen Gesundheit zu diskutieren;

- der Ausschuss war sich einig, dass Arzneimittel, die Cerivastatin enthalten, bei der Behandlung von Hyperlipidämie wirksam sind, aber keine speziellen therapeutischen Nutzen gegenüber vergleichbaren Substanzen bieten;

- der Ausschuss war sich einig, dass Bedenken hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Arzneimitteln, die Cerivastatin enthalten, bestanden, insbesondere hinsichtlich des Risikos für Rhabdomyolyse;

- das Risiko einer Rhabdomyolyse erhöht sich in hohem Maße, wenn Cerivastatin in Kombination mit Gemfibrozil oder Clopidogrel eingenommen wird. Diese Interaktionen wären auf der Grundlage des derzeitigen Kenntnisstands über den Metabolismus dieser Arzneimittel nicht vorhersehbar gewesen;

- der CPMP gelangte zu der Auffassung, dass die mangelnde Vorhersehbarkeit von potenziellen Arzneimittelinteraktionen und die Schwierigkeiten, eine gleichzeitige Verordnung von potenziell interagierenden Arzneimitteln zu verhindern, ein kontinuierliches Risiko darstellen;

- aufgrund der derzeitigen Erkenntnisse betrachtet der Ausschuss das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Arzneimitteln, die Cerivastatin enthalten, als ungünstig;

befürwortete der CPMP den Widerruf der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln, die Cerivastatin enthalten und nach dem Verfahren der gegenseitigen Anerkennung zugelassen sind (siehe Anhang I), da er der Auffassung ist, dass diese Arzneimittel unter normalen Anwendungsbedingungen gesundheitsschädlich sind.