

BILAG I

**LISTE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKER,
INDGIVELSESVÆJ, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER,
EMBALLAGE OG PAKNINGSSTØRRELSER I MEDLEMSSTATERNE**

BILAG I

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>	<u>Emballage</u>	<u>Pakningsstørrelse</u>
ØSTRIG	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
ØSTRIG	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
ØSTRIG	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	30 tabletter
ØSTRIG	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	30 tabletter
ØSTRIG	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Liposterol	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	30 tabletter

BELGIEN	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
BELGIEN	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
BELGIEN	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
BELGIEN	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
BELGIEN	Fournier Pharma S.A. Rue des Trois Arbres, 16b B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
DANMARK	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	28 tabletter

DANMARK	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	28 og 98 tabletter
DANMARK	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	28 og 98 tabletter
DANMARK	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	28 og 98 tabletter
FINLAND	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 and 160 tabletter
FINLAND	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
FINLAND	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter

FINLAND	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
FRANKRIG	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 tablets 160 tabletter (hospital)
FRANKRIG	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28 og 30 tabletter 50, 98, 100 og 160 tabletter (hospital)
FRANKRIG	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28 og 30 tabletter 50, 98, 100 og 160 tabletter (hospital)
FRANKRIG	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28 og 30 tabletter 50, 98, 100 og 160 tabletter (hospital)

FRANKRIG	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 tabletter 160 tabletter (hospital)
FRANKRIG	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 tabletter 160 tabletter (hospital)
FRANKRIG	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28 og 30 tabletter 50, 98, 100 og 160 tabletter (hospital)
FRANKRIG	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28 og 30 tabletter 50, 98, 100 og 160 tabletter (hospital)
TYSKLAND	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)

TYSKLAND	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
TYSKLAND	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
TYSKLAND	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)
TYSKLAND	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
TYSKLAND	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
TYSKLAND	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
TYSKLAND	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)

TYSKLAND	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
TYSKLAND	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
TYSKLAND	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
TYSKLAND	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	20, 30, 50, 100 (OP) 20 (UM)
GRÆKENLAND	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 ^A GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 28, 30, 50, 98 og 100 tabletter
GRÆKENLAND	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 ^A GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 28, 30, 50, 98 og 100 tabletter
GRÆKENLAND	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 ^A GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 28, 30, 50, 98 og 100 tabletter

GRæKENLAND	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 ^A GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
GRæKENLAND	Elpen AE 21 ^o χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 28, 30, 50, 98 og 100 tabletter
GRæKENLAND	Elpen AE 21 ^o χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 28, 30, 50, 98 og 100 tabletter
GRæKENLAND	Elpen AE 21 ^o χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 28, 30, 50, 98 og 100 tabletter
GRæKENLAND	Elpen AE 21 ^o χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
ISLAND	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	28 og 98 tabletter

ISLAND	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	28 tabletter
ISLAND	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	98 tabletter
ISLAND	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	28 og 98 tabletter
IRLAND	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
IRLAND	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter

IRLAND	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA UK, United Kingdom	Lipobay	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
IRLAND	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA UK, United Kingdom	Lipobay	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
ITALIEN	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 28 og 98 tabletter
ITALIEN	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 28 og 98 tabletter
ITALIEN	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 28 og 98 tabletter
ITALIEN	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130	Lipobay	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og

	I-20156 Milano						160 tabletter
ITALIEN	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 28 og 98 tabletter
ITALIEN	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 28 og 98 tabletter
ITALIEN	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 28 og 98 tabletter
ITALIEN	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
ITALIEN	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 28 og 98 tabletter
ITALIEN	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 28 og 98 tabletter
ITALIEN	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 28 og 98 tabletter
ITALIEN	Chiesi Farmaceutici	Stativa	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30,

S.p.A.
Via Palermo, 26/A
I-43100 Parma

50, 98, 100 og
160 tablets

LUXEMBOURG	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
LUXEMBOURG	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
LUXEMBOURG	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
LUXEMBOURG	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
LUXEMBOURG	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
LUXEMBOURG	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter

LUXEMBOURG	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
LUXEMBOURG	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, og 100 tabletter
HOLLAND	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
HOLLAND	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
HOLLAND	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
HOLLAND	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
PORTUGAL	Fournier Farmacêutica Portugal Lda. PRT Avenida Eng. Duarte Pacheco Amoreiras P-1070 Lisboa	Cholstat	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter

PORTUGAL	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14 og 28 tabletter
PORTUGAL	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 28 og 56 tabletter
PORTUGAL	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 28 og 56 tabletter
PORTUGAL	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
SPANIEN	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	28 tabletter
SPANIEN	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	28 tabletter

SPANIEN	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	28 tabletter
SPANIEN	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	28 tabletter
SPANIEN	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	28 tabletter
SPANIEN	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	28 tabletter
SPANIEN	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	28 tabletter
SPANIEN	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	28 tabletter
SVERIGE	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
SVERIGE	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter

Germany

SVERIGE	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
SVERIGE	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
STORBRITANNIEN	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
STORBRITANNIEN	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
STORBRITANNIEN	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA –	Lipobay	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter

UK

STORBRITANNIEN	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
STORBRITANNIEN	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
STORBRITANNIEN	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
STORBRITANNIEN	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
STORBRITANNIEN	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA –	Vaslip	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter

UK

STORBRITANNIEN	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
STORBRITANNIEN	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,2 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
STORBRITANNIEN	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,3 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
STORBRITANNIEN	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,4 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter
STORBRITANNIEN	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury	Zenas	0,1 mg	Filmovertrukket tablet	Oral anvendelse	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 og 160 tabletter

Berkshire RG14 1JA –
UK

STORBRITANNIEN

Bayer plc
Bayer House
Strawberry Hill
Newbury
Berkshire RG14 1JA –
UK

Zenas

0,2 mg

Filmovertrukket tablet

Oral anvendelse

Blister

14, 20, 28, 30,
50, 98, 100 og
160 tabletter

STORBRITANNIEN

Bayer plc
Bayer House
Strawberry Hill
Newbury
Berkshire RG14 1JA –
UK

Zenas

0,3 mg

Filmovertrukket tablet

Oral anvendelse

Blister

14, 20, 28, 30,
50, 98, 100 og
160 tabletter

STORBRITANNIEN

Bayer plc
Bayer House
Strawberry Hill
Newbury
Berkshire RG14 1JA –
UK

Zenas

0,4 mg

Filmovertrukket tablet

Oral anvendelse

Blister

14, 20, 28, 30,
50, 98, 100 og
160 tabletter

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR TILBAGEKALDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LÆGEMIDLER INDEHOLDENDE CERIVASTATIN GODKENDT I HENHOLD TIL DEN GENSIDIGE ANERKENDELSESPROCEDURE.

Cerivastatin (Lipobay) er en HMG-CoA-reduktasehæmmer, som i henhold til det gensidige anerkendelsessystem er godkendt i Europa i doser på 0,1-0,4 mg til behandling af hyperlipidæmi. Advarsler om risikoen for myopati, herunder rabdomyolyse, samt advarsler om interaktion med gemfibrozil har været inkluderet i produktinformationen, siden der blev givet licens til Lipobay i EU. I USA blev der i 1999 tilføjet en særlig kontraindikation til produktinformationen mod ordinerings sammen med gemfibrozil.

En europæisk opdatering af produktinformationen for Lipobay (Type II-variantion) var under behandling, da de spanske myndigheder udtrykte deres bekymring over en række indberetninger i Spanien af dødsfald som følge af rabdomyolyse i forbindelse med Lipobay. Bekymringen gik på en mulig øget risiko for rabdomyolyse i forbindelse med behandling med cerivastatin – navnlig kombineret med gemfibrozil. Efter drøftelser mellem Det Forenede Kongerige som referencemedlemsstat for Lipobay, Spanien og indehaveren af markedsføringstilladelsen, Bayer, blev der den 25./26. juni indført en hastende sikkerhedsrestriktion. Ændringerne i produktresuméet omfattede følgende: En kontraindikation mod samtidig behandling med cerivastatin og gemfibrozil, begrænsning af den maksimale dosis til 0,4 mg samt understregning af vigtigheden af dosistitrering blev tilføjet.

Den 8. august 2001 meddelte Bayer, at man frivilligt suspendede markedsføringen og distributionen af cerivastatin i både EU og USA, mens man afventede yderligere evaluering af risikoen for rabdomyolyse i forbindelse med behandling med cerivastatin.

Den 19. september 2001 underrettede Portugal EMEA om en sag indbragt i henhold til artikel 15a i direktiv 75/319/EØF (nu artikel 36 i direktiv 2001/83/EF) vedrørende alle lægemidler indeholdende cerivastatin, som er godkendt i henhold til proceduren for gensidig anerkendelse. Portugal krævede, at der blev gennemført en fuldstændig evaluering af risk/benefit-forholdet på grund af mistanken om en mulig øget risiko for rabdomyolyse.

EFFEKTRESUMÉ

Effekten af lægemidler indeholdende cerivastatin blev drøftet i CPMP på grundlag af evalueringsrapporter fra rapportøren og med-rapportøren samt de data, der var fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Hovedpunkterne er opsummeret nedenfor.

Samlet effektanalyse på baggrund af kliniske undersøgelser

Analysen omfattede 19 randomiserede, dobbeltblindede, placebo- og/eller aktivt kontrollerede undersøgelser, som blev gennemført mellem sommeren 1992 og sommeren 2000. Disse undersøgelser blev foretaget på 7.568 patienter, hvoraf hovedparten havde primær hyperkolesterolæmi, mens andre havde en blanding af hyperlipidæmi og hypertriglyceridæmi.

Tabel 1 viser ændringerne i lipidparametre efter otte uger. Reduktionen af LDL-C på tværs af alle cerivastatindoser adskiller sig signifikant fra placebo ($p < 0,0001$) varierende fra -22,7% (0,1 mg) til -41,9% (0,8 mg) efter otte ugers behandling. Forskellen mellem alle cerivastatindoser er også signifikant ($p < 0,01$). Selv om effekten på LDL-C opretholdes, er den en smule lavere efter 52 uger.

Tabel 1: Ændringer i lipidparametre efter otte uger - ITT-population, LS-middelværdier justeret

Behandlingsgruppe	LDL-C	TC	TG	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%

Statiners relative effekt

Offentliggjorte data om statiners relative effekt viser et mønster af ækvipotent LDL-kolesterolsænkende doser som vist i tabel 2 herunder. Der blev konstateret en LDL-kolesterolsænkning på 27% ved doser på 10 mg simvastatin eller 20 mg lovastatin eller 20 mg pravastatin eller 40 mg fluvastatin eller 0,2 mg cerivastatin. Dette er i overensstemmelse med gennemgangen foretaget indehaveren af markedsføringstilladelsen af offentliggjorte data fra kliniske undersøgelser.

Tabel 2: Relativ effekt af de seks på nuværende tidspunkt tilgængelige statiner på lipider og lipoproteiner hos patienter uden hypertriglyceridæmi (tilpasset fra Maron et al., Circulation 2000;101:207-213)

Ækvipotent statindosis (mg)						Ændring i lipid- og lipoproteinniveau			
Atorva	Simva	Lova	Prava	Fluva	Ceriva	TC	LDL-C	HDL-C	Trig
----	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%

Gennemgangen af de originale data leveret af indehaveren af markedsføringstilladelsen frembragte flere punkter, som CPMP krævede yderligere belyst. Yderligere data indikerer, at cerivastatin 0,4 mg giver en kolesterolsænkende effekt på samme niveau som 10 mg atorvastatin, 20 mg simvastatin eller 40 mg pravastatin.

Undersøgelser til primær og sekundær forebyggelse

Omfattende kliniske undersøgelser af lovastatin, pravastatin og simvastatin har vist fordelene ved at benytte statiner i forbindelse med både primær og sekundær forebyggelse af hjertesygdomme samt langsigtet forebyggelse. Der findes ingen tilsvarende data for cerivastatin.

CPMP'S KONKLUSIONER VEDRØRENDE EFFEKT

Cerivastatin reducerer effektivt og dosisafhængigt (0,1-0,8 mg/dag) den samlede mængde kolesterol, LDL-kolesterol og triglycerider samt øger mængden af HDL-kolesterol. Ifølge den indsendte dokumentation ville en daglig dosis på 0,4 mg svarende til den højeste dosis, som er godkendt efter den gensidige anerkendelsesprocedure, give en kolesterolsænkende effekt på samme niveau som atorvastatin 10 mg, simvastatin 20 mg eller pravastatin 40 mg/dag. Dataene indikerer, at en bedre effekt kan opnås ved de tilladte højere doser af atorvastatin eller simvastatin. Der er ikke gennemført undersøgelser, som ser på effekten af cerivastatin i forbindelse med enten primær eller sekundær forebyggelse af koronare hjertesygdomme. Der er dog ingen grund til at tro, at den gunstige effekt, som er iagttaget efter behandling med andre statiner, ikke også ville gælde cerivastatin.

SIKKERHEDSRESUMÉ

Sikkerheden af lægemidler indeholdende cerivastatin blev drøftet i CPMP på grundlag af evalueringsrapporter fra rapportøren og med-rapportøren samt de data, der var fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen. Hovedpunkterne er opsummeret nedenfor.

Almindeligt indberettede bivirkninger i forbindelse med statiner omfatter mave- og tarmforstyrrelser, hovedpine, muskelsmerter, dyspepsi, forstyrrelser i centralnervesystemet samt søvn forstyrrelser. Levertoksicitet og myopati, herunder rhabdomyolyse, er de alvorligste kliniske bivirkninger.

Prækliniske data

Toksikologiske data bekræfter cerivastatins muskeltoksicitet.

Farmakokinetiske data

Cerivastatin absorberes hurtigt og fuldstændigt (98%) fra mave-tarm-systemet med plasmakoncentrationer, der topper inden for 2-3 timer efter doseringen, og efterfølgende monoeksponentielt henfald. Cerivastatins farmakokinetik er lineær: Maksimal plasmakoncentration (C_{max}) og område under kurven (AUC) øges dosisproportionalt inden for dosisintervallet 0,05-0,8 mg. Ved 60% er cerivastatins biotilgængelighed større end for de øvrige statiner.

Cerivastatin elimineres udelukkende ved levermetabolisme. Metabolitterne M1 (demetyleret) og M-23 (hydroxyleret) udgør de to metaboliske pathways, hvor M-1-dannelse katalyseres af cytochrom P450 CYP2C8, og CYP3A4 og M-23 alene katalyseres af CYP2C8. En tredje underordnet metabolit (M-24) kan ikke påvises i human plasma. Alle tre metabolitter er aktive HMG-CoA-reduktasehæmmere med samme styrke som det oprindelige lægemiddel. Ca. 70% af den indgivne dosis udskilles som metabolitter i fæces og 30% i urinen.

Farmakokinetiske effekter af interaktion

Maksimalt doser af de potente hæmmere af CYP3A4, erythromycin og itraconazol øgede cerivastatin-koncentrationerne med op til 50% uden at påvirke sikkerhedsparametre eller tolerabilitet i interaktionsundersøgelser. Muligheden for interaktion mellem cerivastatin og CYP2C8-hæmmere eller CYP-enzymfremkaldende midlers effekt på cerivastatins biotilgængelighed er dog ikke undersøgt tilstrækkeligt.

I maj 2001 undersøgte indehaveren af markedsføringstilladelsen den potentielle farmakokinetiske interaktion med gemfibrozil via en randomiseret 2-vejs overkrydsnings-undersøgelse til evaluering af 3-dages præ- og co-behandling med 600 mg gemfibrozil to gange daglig på farmakokinetikken af en enkelt oral dosis på 0,2 mg cerivastatin. Forholdet mellem område under koncentrationen ved kombinationsterapi og monoterapi var 4,22. (3,48-5,12) På samme måde var forholdet for C_{max} 1,82 (1,52-2,17). Desuden viste individuelle plasmakoncentrations-/tidsprofiler forlænget systemisk eksposition og ændrede halveringstider for eliminering, hvilket indikerer en betydelig interaktion mellem de to lægemidler.

Data fra kliniske undersøgelser

Indehaveren af markedsføringstilladelsen leverede en samlet analyse af 19 undersøgelser udført mellem sommeren 1992 og sommeren 2000. Undersøgelserne var alle randomiserede og dobbeltblindede med mindst én kontrolarm og varede mindst otte uger. Seks af undersøgelserne (3.506 patienter) var langvarige (48-100 uger) og udgjorde derfor en "langtidssikkerhedspopulation". Korttidssikkerhedsdataene blev sammenlignet med samlede placebodata, mens langtidssikkerhedsdataene blev sammenlignet med en fælles behandlingsgruppe af samlede lovastatin-, simvastatin-, fluvastatin- og pravastatin-data.

Som det fremgår af tabel 3, er forhøjelserne af CPK >10xULN de samme for patienter, der er korttidsbehandlet med cerivastatin doser på 0,2-0,4 mg, mens de er syv gange så store for patienter behandlet med 0,8 mg.

Tabel 3: CPK-forhøjelse (normale og lave grundniveauer) ved korttidsbehandling

Forhøjelses - niveau	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%

De hyppigst påvirkede kropssystemer ved både korttids- og langtidsanalyserne var kroppen som helhed, fordøjelsessystemet og åndedrætssystemet. For de fleste kropssystemer havde de øvrige statiner samme forekomst af bivirkninger som cerivastatin. For bivirkninger, der kan indikere lægemiddelfremkaldte muskelskader (forhøjet CPK, muskelsmerter, smerter i benene, ledsmerter) er forekomsten af disse bivirkninger med 0,8 mg cerivastatin højere end ved lavere doser af cerivastatin og andre statiner. For forhøjet CPK er forekomsten ved 0,8 mg ca. dobbelt så stor som for andre statiner. Noget lignende gælder de bivirkninger, som medførte ophør.

Tabel 4: CPK-forhøjelse (normale og lave grundniveauer) ved langtidsbehandling

Forhøjelses -niveau	Cerivastatin					Andre statiner
	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%

Som det fremgår af tabel 4 svarer den procentdel af patienterne, som efter langtidsbehandling oplever CPK-forhøjelser >10xULN for cerivastatin 0,1-0,3 mg, til, hvad der er konstateret med andre statiner. Denne procentdel er en smule højere for cerivastatin 0,4 mg (fordobling), mens den er syv gange så høj for patienter, der behandles med cerivastatin 0,8 mg. Ved analyse efter alder og køn blev der konstateret flest indberetninger af forhøjet CPK >5xULN for 0,8 mg-gruppen blandt ældre kvinder (≥ 65 år), hvilket kan indikere en potentiel risikogruppe.

Den samlede forekomst af alle bivirkninger viser en dosisafhængig stigning i korttidsundersøgelserne. Den dosisafhængige stigning er mindre udtalt i langtidsundersøgelserne, hvor der ikke er forskel på cerivastatin 0,4 mg og 0,8 mg. Dette kan skyldes, at der er gennemført færre undersøgelser med højere doser. Der tegner sig et lignende mønster for alvorlige hændelser og bivirkninger, som medfører ophør.

Forekomsten af bivirkninger, der kan indikere lægemiddelfrembragte muskelskader (forhøjet CPK, muskelsmerter, ledsmerter og smerter i benene) er klart højere ved cerivastatin 0,8 mg sammenlignet med lavere doser eller andre statiner. For cerivastatin doser ≤ 0,4 mg, hvor patienterne korttidsbehandles, er procentdelen af patienter, som oplever forhøjet CPK >10xULN, sammenlignelig på tværs af doser og placebo. Langtidsdataene viser dog en lille stigning (fordobling) for cerivastatin 0,4 mg sammenlignet med dataene for lavere doser eller andre statiner. Ved langtidsbehandling er forekomsten af CPK >10xULN i forbindelse med cerivastatin 0,8 mg omtrent tre gange forekomsten i forbindelse med cerivastatin 0,4 mg og syv gange så stor som ved andre statiner. Der var ingen indberetninger af rhabdomyolyse i nogen af behandlingsgrupperne. Det er ikke overraskende, da der sandsynligvis er tale om en nøje udvalgt og overvåget population.

Sammenligning af sikkerhedsdata fra offentliggjorte undersøgelser

Indehaveren af markedsføringstilladelsen har gennemført en litteratursøgning på statiners og statinibratkombinationers sikkerhed. Forekomsten af rabdomyolyse (bekræftet og ubekræftet), bivirkninger af forhøjet ALT/AST, som medfører ophør samt alvorlige hændelser (SAE) i forbindelse med cerivastatin 0,4 mg og 0,8 mg samt ækvipotente doser af andre statiner, fremgår af tabel 5 og 6.

Tabel 5: Forekomsten af rabdomyolyse (bekræftet (c) og ubekræftet (u)), forhøjet ALT/AST samt alvorlige hændelser (SAE) i forbindelse med cerivastatin 0,4 mg og ækvipotente doser af andre statiner.

Dosis (mg/dag)	Forekomst (%)				
	Rabdo (C)	Rabdo (U)	ALT/AST>3xULN	Ophør pga. bivirkninger	Alvorlige hændelser
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

Tabel 6: Forekomsten af rabdomyolyse (bekræftet (c) og ubekræftet (u)), forhøjet ALT/AST og alvorlige hændelser (SAE) i forbindelse med cerivastatin 0,8 mg og ækvipotente doser af andre statiner.

Dosis (mg/dag)	Forekomst (%)				
	Rabdo (C)	Rabdo (U)	ALT/AST >3xULN	Ophør pga. bivirkninger	Alvorlige hændelser
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

*Ikke under licens i EU

Disse data tyder på, at forekomsten af bekræftet rabdomyolyse for cerivastatin 0,4 mg og 0,8 mg i offentliggjorte undersøgelser er større end for andre statiner. Det samme gælder dog ikke forekomsten af ubekræftede tilfælde, som i det store hele er på linje med andre statiner. For kombinationer af statin og fibrat indikerer disse data ikke øget forekomst af rabdomyolyse (bekræftet eller ubekræftet), når statin benyttes i kombination med fibrat.

Forekomsten af alvorlige hændelser i forbindelse med cerivastatin 0,4 mg er sammenlignelige med atorvastatin, men lidt højere end for simvastatin og meget lavere end for lovastatin i ækvipotente doser. For 0,8 mg cerivastatin er forekomsten mindre end for de øvrige statiner, men dataene er meget begrænsede.

Der er ikke meldt om dødsfald blandt de patienter, der er behandlet med cerivastatin. Til sammenligning har der været 113 (1,4%), 106 (0,6%) og 5 (0,05%) dødsfald blandt patienter behandlet med henholdsvis lovastatin, simvastatin og atorvastatin.

Generelt indikerer disse data, at forekomsten af bekræftet, men ikke ubekræftet rabdomyolyse er højere i forbindelse med cerivastatin end de øvrige statiner. Indehaveren af markedsføringstilladelsen anfører, at mistanke om rabdomyolyse (bekræftet eller ubekræftet) er det den værste tænkelige situation. Muskelsmerter, som er et almindeligt forekommende symptom, blev imidlertid klassificeret som ubekræftet rabdomyolyse, medmindre der samtidig var CPK >10xULN, tegn på nyresvigt eller hospitalsindlæggelse var nødvendig. Dette ville svække en eventuel øget forekomst af ubekræftet rabdomyolyse i forbindelse med cerivastatin. Det er derfor mest hensigtsmæssigt at sammenligne med bekræftet rabdomyolyse. Det skal bemærkes, at disse forudsætninger bygger på meget få tilfælde.

Data fra perioden efter markedsføringen

Spontane indberetninger

Indtil 8. august 2001 har Bayer Global Drug Safety modtaget i alt 5.667 indberetninger med 11.637 mistænkte bivirkninger i forbindelse med brug af cerivastatin. Hovedparten af de indberettede bivirkninger (78%) omfatter følgende COSTART-kropssystemer: muskel-skelet-systemet (3.417, 29%), kroppen som helhed (1.814, 16%), fordøjelsessystemet (1.663, 14%), stofskifte- og ernæringssystemet (1.354, 12%), nervesystemet (914, 8%) og urogenitalsystemet (768, 7%). Af de alvorlige bivirkninger vedrørte 55% muskel-skelet-, urogenital- samt stofskifte- og ernæringssystemet og afspejler indberetningerne om rabdomyolyse.

Rabdomyolyse

Der var 1.302 (23%) tilfælde af bekræftet og 1.603 (28%) tilfælde af ubekræftet rabdomyolyse. "Mistænkt" rabdomyolyse omfatter derfor 51% af alle spontane indberetninger.

Ved 0,4 mg cerivastatin monoterapi er indberetningsfrekvensen for rabdomyolyse større end efter lavere doser af cerivastatin. Indberetningsfrekvensen for rabdomyolyse for 0,8 mg er væsentlig større end frekvensen for 0,4 mg og lavere doser.

I forbindelse med brug af cerivastatin kombineret med fibrater (primært gemfibrozil) steg indberetningsfrekvensen betydeligt ved stigende doser alt efter indberetningsregionen. Som for monoterapi er indberetningsfrekvensen for 0,4 mg større end for lavere doser af cerivastatin. Indberetningsfrekvensen for 0,8 mg er væsentlig højere end for nogen af de lavere doser.

En søgning i FDA-databasen Adverse Event Reporting System (AERS) til indberetning af bivirkninger gav 6.489 indberetninger verden over af rabdomyolyse i forbindelse med brug af statin indtil slutningen af 2000. Indberetningsfrekvenserne for bekræftede og mistænkte tilfælde af rabdomyolyse i forbindelse med cerivastatinmonoterapi er større end for de øvrige statiner.

WHO-databasen indeholder 546 indberetninger af rabdomyolyse i forbindelse med brug af cerivastatin. Indberetningsfrekvensen for rabdomyolyse i forbindelse med cerivastatin er højere end for andre statiner, og imod forventning er den steget med tiden. Af de 546 indberetninger af rabdomyolyse i forbindelse med cerivastatin var der i 302 (55%) tilfælde samtidig ordineret gemfibrozil. Misforholdet mellem indberetningsfrekvensen for kombinationsbehandlingen sammenlignet med antallet af recepter indikerer en kraftig interaktion mellem de to lægemidler, som medfører øget risiko for rabdomyolyse. Interaktionen mellem cerivastatin og gemfibrozil ser også ud til at skabe øget risiko for nyresvigt, muskelbetændelse, myopati og død.

Dataene vedrørende brug af gemfibrozil sammen med de øvrige statiner indikerer også en øget risiko, men misforholdet mellem indberetningsfrekvensen ved kombinationsbehandling og antallet af recepter er betydeligt mindre end ved cerivastatin.

Der ses en lignende uforholdsmæssig risiko ved samtidig ordineret af clopidogrel. Ud af 45 indberetninger om bivirkninger, hvor de to lægemidler blev ordineret samtidig, drejede 20 (44%) sig om rabdomyolyse.

Dødstilfælde

Bekræftede tilfælde af rabdomyolyse havde en dødelighed på 7,6%. Fra lanceringen til slutningen af september 2001 blev der indberettet 99 dødstilfælde til Bayer. Hovedparten blev indberettet i USA (62,63%), 21 tilfælde (21,2%) i EU og andre i Japan og resten af verden. Hovedparten af dødstilfældene blev indberettet i 2001 (70,51%). På trods af at der blev indført kontraindikationer i USA i 1999, fortsatte lægerne med at ordinere gemfibrozil sammen med cerivastatin.

Dødsårsagen var sandsynligvis forbundet med rabdomyolyse i 52% af tilfældene og muligvis forbundet hermed i 33,7% af tilfældene, mens den ikke var forbundet med rabdomyolyse i 14,3% af tilfældene (ingen tidsmæssig sammenhæng, andre årsager). Der var ingen kønsforskelle, og gennemsnitsalderen var 70,9 år. Af dødstilfældene blev 36,4% samtidig behandlet med gemfibrozil og 17,7% med clopidogrel. Det skal bemærkes, at den vigtigste indberettede dødsårsag i forbindelse med cerivastatin var rabdomyolyse, mens den for andre statiner var leversvigt. Indberetningsfrekvensen af leversvigt med dødelig udgang i forbindelse med cerivastatin var 2-6 gange lavere end for de øvrige statiner. Cerivastatin forbindes med en højere indberetningsfrekvens af rabdomyolyse med dødelig udgang end atorvastatin, og brug af cerivastatin kombineret med gemfibrozil øger indberetningsfrekvensen af rabdomyolyse med dødelig udgang ved lavere doser cerivastatin.

Undersøgelser i perioden efter markedsføring

Mellem 1998 og 1999 blev der gennemført flere undersøgelser med overvågning efter markedsføring (PMO) i Tyskland. I alt blev 43.366 patienter med hyperkolesterolemie og en gennemsnitsalder på 59 år behandlet med cerivastatin. Den gennemsnitlige overvågningsperiode var på 10 uger. Begyndelsesdoserne var på 0,1 mg/dag (15%), 0,2 mg/dag (56,7%) og 0,3 mg/dag (26,3%) med op- og nedtitrering mellem disse doser. 32% af patienterne var tidligere blevet behandlet med lipidsænkende medicin, og for 15% var der tale om et statin.

172 af disse patienter (0,4%) oplevede mindst én bivirkning, som indikerede myopati (forhøjet CPK, myopati, muskelbetændelse, muskelsmerter, muskelsvækkelse, ledsmerter). Der blev ikke observeret nogen tilfælde af rabdomyolyse. Frekvensen af disse bivirkninger ser ikke ud til at være dosisafhængig. For patienter, der tidligere var blevet behandlet med et statin, var forekomsten af disse bivirkninger dobbelt så høj som i andre grupper (0,76% sammenlignet med 0,35%). Forekomsten af disse bivirkninger var også højere hos patienter, der samtidig tog lipidsænkende medicin, sammenlignet med patienter, der ikke gjorde det (0,58% sammenlignet med 0,39%).

Der er udført yderligere to undersøgelser i Tyskland efter markedsføringen. Resultaterne af disse undersøgelser er ikke blevet publiceret.

Farmakoepidemiologiske undersøgelser

Pacificare

Der blev foretaget flere farmakoepidemiologiske undersøgelser ved hjælp af reklamationsdatabasen Pacificare. Den første undersøgelse fulgte patienter i 180 dage efter indeksordinerings af statin for at identificere eventuelle forekomster af myopati, som opfyldte myopatidefinitionen. Myopati skulle være indtruffet senest 30 dage efter ordinerings af statin, og patienten skulle have standset eller skiftet statinbehandling efter diagnosen.

Der var 394 tilfælde af myopati, som opfyldte definitionen, ud af en kohorte på 133.454 undersøgte personer i undersøgelse 1. Tabel 7 viser ukorrigerede absolutte risici efter sidste statin inden diagnosen og justerede OR (Odds Ratios) for myopati med sidste statin (med eller uden gemfibrozil) sammenlignet med ikke-samtidig cerivastatin. Den ukorrigerede absolutte frekvens var den samme i hele klassen. Justerede OR for myopati med sidste statin (med eller uden gemfibrozil) sammenlignet med ikke-samtidig cerivastatin var ikke væsentlige. De fleste tilfælde af myopati var ikke alvorlige.

Logistisk regressionsanalyse af risikoen for myopati i forbindelse med cerivastatin kombineret med gemfibrozil sammenlignet med brug af cerivastatin som monoterapi (korrigeret for alder, køn, diabetes, skift og dosis) gav en justeret OR på 25,5 med et 95% konfidensinterval på 12,9-50,3. Der meldtes ikke om, at andre statiner kombineret med gemfibrozil øgede risikoen for myopati sammenlignet med monoterapi.

Tabel 7: Resultater af undersøgelse 1

Sidste statin inden diagnose	Absolutte risici for myopati % (antal eksponerede)	Justerede* OR for myopati med sidste statin (med eller uden gemfibrozil) sammenlignet med ikke-samtidig cerivastatin
Simvastatin	0,2% (5.279)	0,8 (0,4-1,7)
Cerivastatin	0,3% (12.340)	Reference
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)

* Korrigeret for alder, køn, diabetes, skift og dosis

Undersøgelse 2 var en forlængelse af den første undersøgelse og dækkede samme perioder plus yderligere 18 måneder. Resultaterne indikerede, at cerivastatin havde den laveste risiko for myopati, mens fluvastatin havde den højeste. En mulig forklaring på den øgede risiko for myopati i forbindelse med fluvastatin er større brug af erythromycin og azol antifungale midler i denne gruppe.

Undersøgelse 3 drejede sig om problemer med dødsfald, myopati-relaterede hospitalsindlæggelser samt muligheden for manglende diagnose af rabdomyolyse. De foreløbige resultater viste, at den generelle risiko for myopati var 0,4%, og at indlæggelsesforekomsten for myopati i forbindelse med brug af cerivastatin i monoterapi ikke steg i forhold til de øvrige statiner. Der var otte gange så stor risiko for myopati ved kombination af cerivastatin og gemfibrozil som ved monoterapi.

Alle disse undersøgelser benyttede den samme patientpopulation i varierende omfang og kan som sådan ikke betragtes som uafhængige.

GPRD-databasen

Undersøgelsen benyttede en populationsbaseret kohorte af patienter, som for nylig havde fået diagnosticeret hyperlipidæmi, og/eller som fik ordineret et hypolipidæmisk middel. Alle tilfælde af nyresvigt, muskeltoksicitet, fulminant leversvigt eller dødsfald i patientgruppen blev identificeret.

Kohorten omfattede 68.374 patienter, som for første gang fik registreret hyperlipidæmi. Ud af disse patienter blev 23.707 ikke behandlet i nogen tid under opfølgningen, 23.343 fik ordineret statin, 2.283 fik ordineret fibrat, og 900 fik ordineret statin og fibrat. 2.053 patienter meldte om muskelrelaterede symptomer, og ingen patienter havde et kreatinkinaseniveau på over 1.000 U/l.

Der blev identificeret 16 tilfælde af mulig eller sandsynlig erhvervet nyresvigt. Forekomsten i statingruppen generelt var 1,6 pr. 10.000 patientår med en forekomst på 0 pr. 10.000 patientår i cerivastatingruppen. For gruppen, som fik kombineret statin og fibrat, var forekomsten 27,2 pr. 10.000 patientår. Der forekom ingen tilfælde af fulminant leversvigt under opfølgningen.

Der var i alt 992 dødsfald som følge af alle årsager. Den ukorrigerede mortalitetsrate var 8,3 pr. 1.000 personår for cerivastatin, 7,9 for atorvastatin, 10 for simvastatin, 10,8 for pravastatin og 11,9 for fluvastatin sammenlignet med 6,3 for fibrater og 4,2 i den ikke-behandlede gruppe.

Mediplus

Denne britiske database blev undersøgt for førstegangstilfælde af myopati, muskelbetændelse eller nyresvigt efter ordineret af et statin. Analysen blev gentaget for de patienter, som ikke havde skiftet

statin. Der så ud til at være meget lidt forskel på statiner mht. den ukorrigerede absolutte risiko for myopati/nyresvigt i forbindelse med statiner.

Yderligere data

Gennemgangen af de originale data leveret af indehaveren af markedsføringstilladelsen frembragte flere punkter, som CPMP krævede yderligere belyst. CPMP vedtog derfor en liste over udestående problemer i december 2001.

Interaktion mellem cerivastatin og clopidogrel

In vitro-undersøgelser

Der blev foretaget en undersøgelse af den potentielle farmakokinetiske interaktion mellem clopidogrel og cerivastatin i mikrosomer fra human lever. Resultaterne indikerer, at eventuel farmakokinetisk interaktion ikke skyldes hæmning af CYP450-medieret metabolisme af cerivastatin.

Kliniske undersøgelser

Princess-undersøgelsen havde til formål at bestemme, om tidlig akutbehandling med cerivastatin efter en hjerteinfarkt ville reducere forekomsten af hjerte-kar-morbiditet og -mortalitet. Patienterne blev randomiseret til enten 0,4 mg eller placebo med mulighed for titrering til 0,8 mg. Denne undersøgelse blev stoppet, efter at markedsføring og distribution af cerivastatin blev suspenderet.

Spontane data

Ved en re-analyse af spontane data indberettet til indehaveren af markedsføringstilladelsen i perioden indtil 30. september 2001 fandt man 1.579 bekræftede tilfælde af rabdomyolyse ud af 7.620 indberetninger. Der var samtidig ordineret gemfibrozil eller andre fibrater i 576 (36,5%) af tilfældene og clopidogrel i 246 (15,6%) af tilfældene. I seks tilfælde var der samtidig ordineret gemfibrozil og clopidogrel. Hovedparten (85%) af de tilfælde af rabdomyolyse, som var indberettet i forbindelse med samtidig brug af clopidogrel, fandtes hos patienter, der fik enten 0,4 eller 0,8 mg cerivastatin. 17 af tilfældene havde dødelig udgang (17,2% af alle dødstilfælde).

Indberetningsfrekvensen for rabdomyolyse stiger, når cerivastatin ordineres i doser på 0,4 mg eller derover sammen med clopidogrel, sammenlignet med monoterapi. Ved en cerivastatindosis på 0,8 mg var indberetningsfrekvensen den samme som for denne dosis kombineret med gemfibrozil.

Der er omfattende klinisk dokumentation for, at interaktion mellem clopidogrel og cerivastatin medfører øgede plasmaniveauer af cerivastatin og en deraf følgende øget risiko for rabdomyolyse. Ud fra in vitro-dataene ser interaktionsmekanismen ikke ud til at skyldes hæmning af CYP450-medieret metabolisme, men den nøjagtige mekanisme kendes ikke. Hverken interaktionen med gemfibrozil eller clopidogrel kunne forudsiges på grundlag af cerivastatinets metabolisme. Mangelen på en bestemt mekanisme betyder, at det er vanskeligt at forudsige, hvor mange andre mulige tilfælde af interaktion der kan medføre øget risiko for rabdomyolyse.

Begrundelse fra indehaveren af markedsføringstilladelsen for, at risikoen for myopati i forbindelse med cerivastatin 0,1-0,3 mg ikke er større end ved andre ækvipotente doser af de øvrige statiner.

Data fra 8.804 patienter, som deltog i kliniske undersøgelser, og som fik 0,025-0,4 mg cerivastatin, indikerer, at procentdelen af patienter med forhøjet CPK $\geq 10 \times \text{ULN}$ er ens for alle doser og placebo. Langtidseksposition (> 24 uger) viser en svag stigning for cerivastatin 0,4 mg sammenlignet med de lavere doser eller andre statiner. Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremførte, at der er størst sandsynlighed for, at rabdomyolyse indtræffer i de første 6-12 uger af terapien, og at korttidsdataene derfor er mest relevante.

Data fra offentliggjorte kliniske undersøgelser viser, at risikoen for ubekræftet rabdomyolyse (herunder tilfælde, hvor forhøjet CPK eller muskelsymptomer forekommer alene) med cerivastatin svarer til risikoen i forbindelse med de øvrige statiner.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen fremlagde opdaterede spontane indberetningsdata fra FDA-databasen AERS, som omfattede indberetninger frem til 7 august 2001 (tidligere 31. december 2000).

Indberetningsfrekvensen for bekræftede tilfælde af rabdomyolyse ved monoterapi med 0,2-0,8 mg cerivastatin er højere end for de øvrige statiner. Indberetningsfrekvensen for monoterapi med cerivastatin i doser på 0,2-0,4 mg er højere end for ækvipotente doser af henholdsvis simvastatin og atorvastatin. Indberetningsfrekvensen for cerivastatin brugt i kombination med gemfibrozil i doser på 0,4 og 0,8 mg er væsentlig højere end ved ækvipotente doser af simvastatin og atorvastatin.

Data for patienter, der behandles med cerivastatin og clopidogrel samtidig, indikerer en højere indberetningsfrekvens for bekræftet rabdomyolyse. Uden for USA var det samlede antal bekræftede tilfælde af rabdomyolyse 16 med samtidig brug af cerivastatin og clopidogrel, hvoraf fire var døde. Der blev ikke indberettet andre tilfælde af bekræftet rabdomyolyse med samtidig brug af clopidogrel i forbindelse med de øvrige statiner undtagen simvastatin, hvor der blev indberettet tre tilfælde, men ingen dødsfald. Når ekspositions data tages i betragtning var indberetningsfrekvensen væsentlig højere for cerivastatin

I USA var det samlede antal bekræftede tilfælde af rabdomyolyse 49 med samtidig brug af cerivastatin og clopidogrel. Indberetningsfrekvensen for cerivastatin var væsentlig højere end for simvastatin og pravastatin i kombination med clopidogrel. Der var ingen indberetninger for de andre statiner.

Tabel 8 viser en oversigt over rabdomyolysedødstilfælde i forbindelse med de forskellige statiner, som blev indberettet til FDA inden 26. juni 2001, og som for nylig blev offentliggjort i New England Journal of Medicine.

Tabel 8: Indberettede rabdomyolysedødstilfælde i forbindelse med alle statiner, som er udleveret i USA, siden disse produkter blev lanceret.

	Cerivastatin	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	I alt
Godkendelsesdato	26.06.97	17.12.96	31.12.93	31.08.87	31.10.91	23.12.91	
Dødstilfælde af rabdomyolyse	31	6	0	19	3	14	73
Indberetningsfrekvens (pr. 1 million recepter)	3,16	0,04	0	0,19	0,04	0,12	0,15

Rabdomyolyse med dødelig udgang er sjælden blandt statinbrugere, idet indberetningsfrekvensen er langt under et dødsfald pr. million recepter for de fleste statiners vedkommende. Frekvensen af rabdomyolyse med dødelig udgang i forbindelse med cerivastatinterapi er imidlertid 16-80 gange så høj som for de øvrige statiner. Når de tilfælde, hvor der samtidig blev ordineret gemfibrozil, udelades, er indberetningsfrekvensen for rabdomyolyse med dødelig udgang 1,9 pr. million recepter, dvs. 10-50 gange så høj som frekvensen for de øvrige statiner. Antallet af dødstilfælde uden samtidig ordineret af clopidogrel fremgår ikke af dette dokument.

Farmakoepidemiologiske undersøgelser

US Pacific Healthcare-undersøgelsen

Der er modtaget en endelig rapport over 3rd PacificCare/Prescription Solutions undersøgelsen. Den foreløbige rapport var inkluderet i den første rapport fra indehaveren af markedsføringstilladelsen. Den primære forskel mellem den endelige og den foreløbige rapport er definitionen af nyresvigt, som er medtaget i definitionen af et tilfælde. Mens alle tilfælde af nyresvigt er med i den foreløbige rapport, er definitionen denne gang mere snæver og giver et lidt lavere antal tilfælde. Der var flere

oplysninger om co-morbiditet, co-medicinering, dødsfald, leverreaktioner og mortalitet. De overordnede resultater var dog helt i overensstemmelse med tidligere rapporter. Samtidig ordineret af gemfibrozil forekom i 3,2% af kohorten.

Ujusteret risiko for myopati varierede mellem 0,59% i forbindelse lovastatin og 0,27% i forbindelse med pravastatin. Risikoen i forbindelse med cerivastatin var 0,54%. Justeret OR for myopati ved samtidig behandling med cerivastatin og gemfibrozil sammenlignet med pravastatin var 10,5% (95% CI 4,2-26,2). Ingen af de øvrige statiner havde væsentligt øgede OR sammenlignet med pravastatin ved samtidig behandling. Justeret OR for myopati i forbindelse med cerivastatin som monoterapi sammenlignet med pravastatin var 1,4 (95% CI 1,09-1,74). Fluvastatin og atorvastatin havde tilsvarende øgede OR sammenlignet med pravastatin i monoterapi.

Af myopati tilfældene blev 6,2% indlagt. Heraf var hovedparten (42%) i behandling med cerivastatin, og det var mere sandsynligt, at de samtidig var i behandling med gemfibrozil, end dem, der blev indlagt med myopati og blev behandlet med andre statiner. Af de patienter, som oplevede myopati i forbindelse med cerivastatin, fik 61% \leq 0,4 mg, hvor 1% var titreret fra en lav til en høj dosis, og 37% skiftede fra et andet statin til en lav dosis cerivastatin. Der var ingen forskel mellem den observerede og den forventede dødelighed i forbindelse med forskellige statiner.

GPRD

Det foreløbige resultat af undersøgelsen blev fremsendt sammen med det indledende svar fra indehaveren af markedsføringstilladelsen. Den endelige rapport omfattede flere patienter og øgede antallet af personår til analyse.

På grundlag af alle tilfælde var den generelle forekomst af erhvervet akut nyresvigt i patientgruppen 1,4 pr. 10.000. Forekomsten af akut nyresvigt i forbindelse med de forskellige statiner var ikke statistisk forskellig. Kun et tilfælde af akut nyresvigt, som blev vurderet til at være en følge af et knusningssyndrom havde kliniske symptomer på rbdomyolyse. Dette gav en forekomst af erhvervet rbdomyolyse i patientgruppen på 2,9 pr. million personår. Der forekom ingen tilfælde af fulminant leversvigt i studiepopulationen under opfølgningen.

Der skete i alt 2.826 dødsfald som følge af samtlige årsager. Den ukorrigerede mortalitetsrate var 11,9 pr. 1.000 personår for simvastatin, 12,2 for cerivastatin, 11,0 for atorvastatin, 10,8 for pravastatin og 12,1 for fluvastatin sammenlignet med 7,9 for fibrater, 5,5 i den ubehandlede gruppe og 17,5 i afvigelsesperioden for patienter, som på et tidspunkt var blevet behandlet med hypolipidæmiske midler. Mortalitätsanalysen var begrænset af manglende kontrol af hjerte-kar-rikofaktorer såsom rygning, diabetes og hypertension.

Det kan konkluderes, at undersøgelsen ikke viste en signifikant statistisk forskel mellem risikoen for erhvervet akut nyresvigt i patientgruppen og cerivastatinmortalitet af alle årsager sammenlignet med simvastatin. Der blev ikke identificeret statinrelateret rbdomyolyse. I betragtning af den lille population eksponeret for cerivastatin (3.309 patienter) og statiner i almindelighed kan der ikke konkluderes noget om dosisafhængig svær muskeltoksicitet eller sammenligning af muskeltoksicitet i forbindelse med de forskellige statiner på baggrund af denne undersøgelse.

DISKUSSION

De mest almindelige bivirkninger i forbindelse med statiner er ikke- alvorlige bivirkninger såsom mave- og tarmforstyrrelser, hovedpine, muskelsmerter, forstyrrelser i centralnervesystemet samt søvnforstyrrelser. Levertoksicitet og myopati er de klinisk vigtigste bivirkninger. Sikkerhedsprofilen for cerivastatin, med undtagelse af risikoen for myopati, lader til at være på linje med sikkerhedsprofilen for de øvrige statiner. Sammenligningsdata fra offentliggjorte kliniske undersøgelser viser, at risikoen for leverrelaterede og alvorlige hændelser/bivirkninger kan være lavere for cerivastatin.

Data fra den samlede analyse af kliniske undersøgelser vedrørende cerivastatin viser, at forekomsten af bivirkninger, som indikerer muskelskader, herunder CPK \geq 10xULN, stiger dosisafhængigt. For 0,8 mg cerivastatin er forekomsten af CPK $>$ 10xULN tre gange større end for cerivastatin 0,4 mg (2,0%

sammenlignet med 0,6%) og seks gange større end for andre statiner (2,0% sammenlignet med 0,35%).

En gennemgang af sikkerhedsdataene fra alle offentliggjorte undersøgelser vedrørende statiner indikerer, at behandling med cerivastatin er forbundet med øget risiko for rabdomyolyse sammenlignet med ækvipotente doser af de øvrige statiner. Dette er særlig markant i forbindelse med formuleringen på 0,8 mg, hvor rabdomyolyseforekomsten er 4-10 gange større end for de øvrige statiner, selvom rabdomyolyseforekomsten i forbindelse med cerivastatin 0,4 mg er dobbelt så stor som for de øvrige statiner. Det synspunkt, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har fremført om, at der er indberettet meget få tilfælde af rabdomyolyse fra kliniske undersøgelser, og at den øgede forekomst i forbindelse med cerivastatin i forhold til de øvrige statiner derfor skal tolkes forsigtigt, godtages. På grund af undersøgelseernes og patientgruppens omfang (nøje udvalgt og overvåget) er det lille antal tilfælde dog ikke uventet.

De opdaterede data fra FDA-databasen viser, at indberetningsfrekvensen for bekræftede tilfælde af rabdomyolyse ved monoterapi med 0,2-0,8 mg cerivastatin er større end for de øvrige statiner.

Indberetningsfrekvensen for 0,4 mg and 0,8 mg cerivastatin brugt i kombination med gemfibrozil er meget højere end ved ækvipotente doser af simvastatin og atorvastatin. Data for patienter, der behandles med cerivastatin og clopidogrel samtidig, viser en højere indberetningsfrekvens for bekræftet rabdomyolyse.

De farmakoepidemiologiske undersøgelser, der er gennemført i USA og Det Forenede Kongerige, indikerer ikke øget risiko for myopati i forbindelse med cerivastatin sammenlignet med de øvrige statiner, når det bruges som monoterapi. Der var dog en vis bekymring over metoden, som gør det svært at drage konklusioner vedrørende risikoforholdet mellem statiner. De amerikanske undersøgelser bekræfter, at der er øget risiko for myopati, når cerivastatin bruges i kombination med gemfibrozil.

De tilgængelige data fra Princess-undersøgelsen og spontane indberetninger indikerer kraftigt, at der er øget risiko for rabdomyolyse, når cerivastatin og clopidogrel bruges samtidig, og at denne øgede risiko sandsynligvis skyldes interaktion mellem de to stoffer. Selv om der ikke er gennemført formelle undersøgelser af raske frivillige, som bekræfter en farmakokinetisk interaktion, er der på nuværende tidspunkt ingen grund til at tro, at der sandsynligvis er tale om en farmakodynamisk interaktion. Desuden kendes den mekanisme, som skaber den mulige interaktion, endnu ikke.

Det er tydeligt, at interaktionen mellem cerivastatin og gemfibrozil eller clopidogrel ikke kunne forudsiges på grundlag af det nuværende kendskab til deres metabolisme. På trods af tilbagekaldelsen af cerivastatinlicenserne har mangelen på en definitiv mekanisme, hvormed cerivastatin fremkalder rabdomyolyse og interagerer med gemfibrozil og clopidogrel, alligevel stor betydning for risk/benefit-forholdet i forbindelse med cerivastatin.

KONKLUSIONER

Cerivastatin reducerer effektivt og dosisafhængigt den samlede mængde kolesterol, LDL-kolesterol, triglycerider og apolipoprotein B samt øger mængden af HDL-kolesterol. Atorvastatin og simvastatin kan være mere virkningsfulde ved de højere tilladte doser. Til forskel fra nogle af de øvrige statiner er der ingen data, som påviser cerivastatins effekt i forbindelse med primær eller sekundær forebyggelse af koronare hjertesygdomme, men der er ingen grund til at antage, at det ikke ville være gavnligt.

Der er overbevisende dokumentation for, at risikoen for rabdomyolyse i forbindelse med cerivastatin er dosisafhængig. Analysen af spontane data indikerer, at risikoen for muskeltoksicitet stiger især fra 0,4 mg og opefter.

Evalueringer af spontane bivirkningsindberetninger viser, at der er en øget indberetningsfrekvens for rbdomyolyse, herunder dødstilfælde, i forbindelse med cerivastatin end i forbindelse med andre statiner. Dette resultat påvirkes ikke af, at indberetninger om interagerende lægemidler udelades.

Data fra farmakoepidemiologiske undersøgelser underbygger ikke antagelsen om øget risiko i forbindelse med cerivastatin som monoterapi. Disse undersøgelser bekræfter imidlertid, at risikoen øges, hvis der samtidig ordineres gemfibrozil.

Risikoen for rbdomyolyse øges betydeligt, når cerivastatin bruges i kombination med gemfibrozil eller clopidogrel. Den manglende forudsigelighed af potentiel lægemiddelinteraktion med cerivastatin har betydelige konsekvenser for risk/benefit-forholdet. I lyset af erfaringerne fra USA anses det for at være urealistisk at undgå samtidig ordinerings af andre potentielt interagerende produkter.

CPMP konkluderede derfor, at risk/benefit-forholdet i forbindelse med cerivastatin er negativt ved normal brug i alle tidligere tilladte doser.

BEGRUNDELSE FOR TILBAGEKALDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN(ERNE)

Ud fra følgende betragtninger:

- Uanset at indehaverne af markedsføringstilladelsen har til hensigt at tilbagekalde alle markedsføringstilladelser for lægemidler indeholdende cerivastatin, som er tilladt i henhold til den gensidige anerkendelsesprocedure, besluttede CPMP at fortsætte behandlingen af sagen, som var indbragt i henhold til artikel 36 i direktiv 2001/83/EF, da et folkesundhedsspørgsmål skulle drøftes.
- Udvalget var enig om, at lægemidler indeholdende cerivastatin er effektive i behandlingen af hyperlipidæmi, men ikke frembyder en specifik terapeutisk fordel i forhold til sammenlignelige præparater.
- Udvalget var enig om, at sikkerhedsprofilen for lægemidler indeholdende cerivastatin gav anledning til betænkeligheder, især for så vidt angår risikoen for rbdomyolyse.
- Risikoen for rbdomyolyse øges betydeligt, når cerivastatin bruges i kombination med gemfibrozil eller clopidogrel. Denne interaktion kunne ikke forudsiges på grundlag af det nuværende kendskab til disse lægemidlers metabolisme.
- CPMP mente, at den manglende forudsigelighed af potentiel lægemiddelinteraktion samt problemerne med at forhindre samtidig ordinerings af andre potentielt interagerende produkter udgør en fortsat risiko.
- Udvalget mente på basis af den foreliggende dokumentation, at lægemidler indeholdende cerivastatin udviser et ugunstigt risk/benefit-forhold.

anbefaler CPMP, at markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende cerivastatin, som er tilladt i henhold til den gensidige anerkendelsesprocedure (se bilag I), tilbagekaldes, da det anser disse lægemidler for at være skadelige ved normal brug.