

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ,  
ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΙΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΕΣ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ,  
ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ, ΤΗΝ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΚΑΙ ΤΙΣ  
ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα ονομασία</u>	<u>Περιεκτικό -τητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>	<u>Περιγραφή/ Συσκευασία</u>	<u>Περιεχόμενο</u>
ΑΥΣΤΡΙΑ	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΑΥΣΤΡΙΑ	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΑΥΣΤΡΙΑ	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	30 δισκία
ΑΥΣΤΡΙΑ	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	30 δισκία
ΑΥΣΤΡΙΑ	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Liposterol	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	30 δισκία

ΒΕΛΓΙΟ	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΒΕΛΓΙΟ	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΒΕΛΓΙΟ	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΒΕΛΓΙΟ	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΒΕΛΓΙΟ	Fournier Pharma S.A. Rue des Trois Arbres, 16b B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΔΑΝΙΑ	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	28 δισκία

ΔΑΝΙΑ	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	28 και 98 δισκία
ΔΑΝΙΑ	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	28 και 98 δισκία
ΔΑΝΙΑ	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	28 και 98 δισκία
ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία

ΦΙΝΛΑΝΔΙΑ	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΓΑΛΛΙΑ	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 δισκία 160 δισκία (νοσοκομείο)
ΓΑΛΛΙΑ	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28 και 30 δισκία 50, 98, 100 και 160 δισκία (νοσοκομείο)
ΓΑΛΛΙΑ	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28 και 30 δισκία 50, 98, 100 και 160 δισκία (νοσοκομείο)
ΓΑΛΛΙΑ	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28 και 30 δισκία 50, 98, 100 και 160 δισκία (νοσοκομείο)

ΓΑΛΛΙΑ	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 δισκία 160 δισκία (νοσοκομείο)
ΓΑΛΛΙΑ	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 δισκία 160 δισκία (νοσοκομείο)
ΓΑΛΛΙΑ	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28 και 30 δισκία 50, 98, 100 και 160 δισκία (νοσοκομείο)
ΓΑΛΛΙΑ	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28 και 30 δισκία 50, 98, 100 και 160 δισκία (νοσοκομείο)
ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)

ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)
ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)

ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
ΓΕΡΜΑΝΙΑ	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	20, 30, 50, 100 (OP) 20 (UM)
ΕΛΛΑΔΑ	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 28, 30, 50, 98 και 100 δισκία
ΕΛΛΑΔΑ	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 28, 30, 50, 98 και 100 δισκία
ΕΛΛΑΔΑ	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 28, 30, 50, 98 και 100 δισκία
ΕΛΛΑΔΑ	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία



ΕΛΛΑΔΑ	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 28, 30, 50, 98 και 100 δισκία
ΕΛΛΑΔΑ	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 28, 30, 50, 98 και 100 δισκία
ΕΛΛΑΔΑ	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 28, 30, 50, 98 και 100 δισκία
ΕΛΛΑΔΑ	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΙΣΛΑΝΔΙΑ	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	28 και 98 δισκία
ΙΣΛΑΝΔΙΑ	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	28 δισκία
ΙΣΛΑΝΔΙΑ	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	98 δισκία

ΙΣΠΑΝΙΑ	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	28 και 98 δισκία
ΙΡΛΑΝΔΙΑ	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΙΡΛΑΝΔΙΑ	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΙΡΛΑΝΔΙΑ	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΙΡΛΑΝΔΙΑ	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία

ΙΤΑΛΙΑ	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 28 και 98 δισκία
ΙΤΑΛΙΑ	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 28 και 98 δισκία
ΙΤΑΛΙΑ	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 28 και 98 δισκία
ΙΤΑΛΙΑ	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΙΤΑΛΙΑ	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 28 και 98 δισκία
ΙΤΑΛΙΑ	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 28 και 98 δισκία
ΙΤΑΛΙΑ	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 28 και 98 δισκία
ΙΤΑΛΙΑ	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία

ΙΤΑΛΙΑ	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 28 και 98 δισκία
ΙΤΑΛΙΑ	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 28 και 98 δισκία
ΙΤΑΛΙΑ	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 28 και 98 δισκία
ΙΤΑΛΙΑ	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΛΟΥΞΕΜΒΟΥΡΓΟ	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΛΟΥΞΕΜΒΟΥΡΓΟ	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία

ΛΟΥΞΕΜΒΟΥΡΓΟ	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΛΟΥΞΕΜΒΟΥΡΓΟ	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΛΟΥΞΕΜΒΟΥΡΓΟ	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΛΟΥΞΕΜΒΟΥΡΓΟ	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΛΟΥΞΕΜΒΟΥΡΓΟ	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΛΟΥΞΕΜΒΟΥΡΓΟ	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98 και 100 δισκία
ΟΛΛΑΝΔΙΑ	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία

ΟΛΛΑΝΔΙΑ	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΟΛΛΑΝΔΙΑ	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΟΛΛΑΝΔΙΑ	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ	Fournier Farmacêutica Portugal Lda. PRT Avenida Eng. Duarte Pacheco Amoreiras P-1070 Lisboa	Cholstat	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14 και 28 δισκία
ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 28 και 56 δισκία

ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 28 και 56 δισκία
ΠΟΡΤΟΓΑΛΙΑ	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΙΣΠΑΝΙΑ	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	28 δισκία
ΙΣΠΑΝΙΑ	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	28 δισκία
ΙΣΠΑΝΙΑ	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	28 δισκία
ΙΣΠΑΝΙΑ	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	28 δισκία

ΙΣΠΑΝΙΑ	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	28 δισκία
ΙΣΠΑΝΙΑ	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	28 δισκία
ΙΣΠΑΝΙΑ	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	28 δισκία
ΙΣΠΑΝΙΑ	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	28 δισκία
ΣΟΥΗΔΙΑ	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΣΟΥΗΔΙΑ	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΣΟΥΗΔΙΑ	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία



ΣΟΥΗΔΙΑ	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία

ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία

ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,1 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,2 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία

ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,3 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία
ΗΝΩΜΕΝΟ ΒΑΣΙΛΕΙΟ	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,4 mg	επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο	από στόματος χρήση	κυψέλη	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 και 160 δισκία

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΤΩΝ ΑΔΕΙΩΝ  
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

### ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΚΕΡΙΒΑΣΤΑΤΙΝΗ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΑΜΟΙΒΑΙΑΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΗΣ.

Η κεριβαστατίνη (Lipobay) είναι ένας αναστολέας της HMG CoA αναγωγάσης που κυκλοφορεί στην Ευρώπη μέσω του συστήματος αμοιβαίας αναγνώρισης σε δόσεις των 0,1 - 0,4mg για τη θεραπευτική αγωγή κατά της υπερλιπιδαιμίας. Από την αρχή της χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας του Lipobay στην ΕΕ περιελήφθησαν στις πληροφορίες για το προϊόν προειδοποιήσεις σχετικά με τον κίνδυνο μυοπάθειας, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, καθώς και προειδοποιήσεις για αλληλεπίδραση με γεμφιβροζίλη. Στις ΗΠΑ, το 1999, προστέθηκε στις πληροφορίες για το προϊόν μία ειδική αντένδειξη για ταυτόχρονη χορήγηση με γεμφιβροζίλη.

Η πανευρωπαϊκή ενημέρωση των πληροφοριών για το προϊόν Lipobay (τροποποίηση τύπου II), ήταν υπό συζήτηση όταν οι ισπανικές αρχές εξέφρασαν ανησυχίες σχετικά με έναν αριθμό αναφορών στην Ισπανία για θανατηφόρα κρούσματα ραβδομυόλυσης σχετιζόμενα με το Lipobay. Υπήρξαν ανησυχίες για πιθανή αύξηση του κινδύνου για ραβδομυόλυση σε σχέση με τη χρήση της κεριβαστατίνης – ιδιαίτερα σε συνδυασμό με γεμφιβροζίλη. Έπειτα από συζητήσεις ανάμεσα στο Ηνωμένο Βασίλειο, ως το κράτος αναφοράς για το Lipobay, την Ισπανία και τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, την εταιρεία Bayer, έλαβε χώρα ένας περιορισμός κατεπίγοντος χαρακτήρα ως προς την ασφάλεια στις 25/26 Ιουνίου. Οι αλλαγές στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος περιελάμβαναν τα ακόλουθα: την εισαγωγή μίας αντένδειξης σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση κεριβαστατίνης και γεμφιβροζίλης, τον περιορισμό της μέγιστης δόσης σε 0,4mg και την ενίσχυση της σημασίας της τιτλοδότησης της δόσης.

Στις 8 Αυγούστου 2001 η Bayer ανακοίνωσε ότι ανέστειλε οικειοθελώς τη διάθεση στην αγορά και τη διανομή της κεριβαστατίνης τόσο από την ευρωπαϊκή αγορά όσο και από την αγορά των ΗΠΑ εν αναμονή περαιτέρω εκτίμησης του κινδύνου ραβδομυόλυσης που σχετίζεται με τη χρήση της.

Στις 19 Σεπτεμβρίου 2001, η Πορτογαλία γνωστοποίησε στον ΕΜΕΑ την παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 15α της οδηγίας 75/319/ΕΟΚ (νυν άρθρο 36 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ) σχετικά με όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κεριβαστατίνη και έχουν εγκριθεί σύμφωνα με τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης. Η Πορτογαλία ζήτησε τη διενέργεια πλήρους αξιολόγησης της σχέσης ωφέλειας/κινδύνου της κεριβαστατίνης λόγω της ύπαρξης ανησυχιών σχετικά με έναν πιθανό αυξημένο κίνδυνο ραβδομυόλυσης.

## ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Στους κόλπους της CPMP διεξήχθη μία συζήτηση για την αποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κεριβαστατίνη βάσει των εκθέσεων αξιολόγησης από τον εισηγητή και τον συνεισηγητή και τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Τα κύρια σημεία συνοψίζονται παρακάτω.

### Κοινή ανάλυση της αποτελεσματικότητας από κλινικές δοκιμές

Η ανάλυση περιελάμβανε 19 τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές, εικονικού φαρμάκου και/ή ενεργά ελεγχόμενες μελέτες οι οποίες διενεργήθηκαν από το καλοκαίρι του 1992 μέχρι το καλοκαίρι του 2000. Οι μελέτες διεξήχθησαν σε 7.568 ασθενείς, η πλειοψηφία των οποίων έπασχε από πρωτοπαθή υπερχοληστερολαιμία, αν και ορισμένοι εγγεγραμμένοι ασθενείς είχαν μεικτή υπερλιπιδαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία.

Ο πίνακας 1 δείχνει τις αλλαγές στις λιπιδικές παραμέτρους στο τέλος 8 εβδομάδων. Η μείωση της χοληστερόλης LDL-C σε όλες τις δόσεις της κεριβαστατίνης παρουσιάζει σημαντική διαφορά από εκείνη του εικονικού φαρμάκου ( $p < 0,0001$ ), και κυμαίνεται από  $-22,7\%$  (0,1mg) έως  $-41,9\%$  (0,8mg) μετά από 8 εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής. Η διαφορά ανάμεσα σε όλες τις δόσεις της

κεριβαστατίνης είναι επίσης σημαντική ( $p<0,01$ ). Η επίδραση στη χοληστερόλη LDL-C, παρά το ότι διατηρείται, είναι ελαφρά χαμηλότερη μετά από 52 εβδομάδες.

Πίνακας 1: Αλλαγές στις λιπιδικές παραμέτρους μετά από 8 εβδομάδες - πληθυσμός ITT, προσαρμοσμένες μέσες απώλειες συστήματος

Ομάδα θεραπείας	LDL-C	TC	TG	HDL-C	Apo B
Εικονικό φάρμακο	-0,2%	+0,6%	+2,9%	+1,1%	+2,2%
Κεριβαστατίνη 0,1mg	-22,7%	-15,8%	-7,2%	+4,7%	-16,4%
Κεριβαστατίνη 0,2mg	-28,1%	-19,9%	-10,6%	+5,4%	-19,8%
Κεριβαστατίνη 0,3mg	-32,2%	-23,1%	-14,7%	+6,8%	-24,4%
Κεριβαστατίνη 0,4mg	-35,1%	-25,0%	-15,0%	+7,4%	-26,0%
Κεριβαστατίνη 0,8mg	-41,9%	-29,8%	-18,7%	+8,4%	-31,0%

### Συγκριτική αποτελεσματικότητα των στατινών

Τα δημοσιευμένα στοιχεία για τη συγκριτική αποτελεσματικότητα των στατινών παρουσιάζουν ένα σχήμα ισοδύναμων μειώσεων των δόσεων χοληστερόλης LDL, όπως φαίνεται στον πίνακα 2 παρακάτω. Μία πτώση της χοληστερόλης LDL κατά 27% παρατηρήθηκε με δόσεις των 10mg σιμβαστατίνης ή 20mg λοβαστατίνης ή 20mg πραβαστατίνης ή 40mg φθοβαστατίνης ή 0,2mg κεριβαστατίνης. Τα αποτελέσματα αυτά συμβαδίζουν με την εξέταση από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας των δημοσιευμένων στοιχείων κλινικών δοκιμών.

Πίνακας 2: Συγκριτική αποτελεσματικότητα των 6 διαθέσιμων σήμερα στατινών στα λιπίδια και στις λιποπρωτεΐνες σε ασθενείς χωρίς υπερτριγλυκεριδαιμία (προσαρμογή από Maron et al Circulation, 2000, 101:207-213)

Ισοδύναμη δόση στατινών (mg)						Μεταβολή σε επίπεδα λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών			
Ατορβα	Σιμβα	Λοβα	Πραβα	Φθοβα	Κεριβα	TC	LDL-C	HDL-C	Τριγλυκερίδια
----	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%

Η επισκόπηση των αρχικών δεδομένων που υπέβαλε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας φώτισε αρκετά ζητήματα για τα οποία η CPMP είχε ζητήσει περαιτέρω πληροφορίες. Από τα συμπληρωματικά στοιχεία προκύπτει ότι η κεριβαστατίνη 0,4mg προσφέρει αποτελεσματικότητα στη μείωση της χοληστερόλης αντίστοιχη με 10mg ατορβαστατίνης, 20mg σιμβαστατίνης ή 40mg πραβαστατίνης.

### Μελέτες πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης

Κλινικές δοκιμές ευρείας κλίμακας με λοβαστατίνη, πραβαστατίνη και σιμβαστατίνη έδειξαν τις ευεργετικές δράσεις της χρήσης των στατινών τόσο στην πρωτογενή και δευτερογενή πρόληψη καρδιοπαθειών, όσο και στη μακροχρόνια πρόληψη. Δεν υπάρχουν αντίστοιχα στοιχεία για την κεριβαστατίνη.

## ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΤΗΣ CPMP ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η κεριβαστατίνη μειώνει αποτελεσματικά και ανάλογα με τη δόση (0,1-0,8mg/ημέρα) την ολική χοληστερόλη, τη χοληστερόλη LDL, τα τριγλυκερίδια και αυξάνει τη χοληστερόλη HDL. Σύμφωνα με τα στοιχεία που υποβλήθηκαν, η ημερήσια δόση των 0,4mg η οποία αντιστοιχεί στην υψηλότερη εγκεκριμένη δόση της αμοιβαίας αναγνώρισης, θα προσέφερε αντίστοιχη μείωση της χοληστερόλης με αυτή της ατορβαστατίνης 10mg, της σιμβαστατίνης 20mg ή της πραβαστατίνης 40mg/ημέρα. Τα

στοιχεία δείχνουν ότι είναι δυνατή η μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα στις υψηλότερες εγκεκριμένες δόσεις της ατορβαστατίνης ή της σιμβαστατίνης. Δεν έχουν ολοκληρωθεί δοκιμές οι οποίες να εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της κεριβαστατίνης τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου. Εντούτοις, δεν υπάρχει λόγος να μην γίνει αποδεκτό το γεγονός ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν μετά τη θεραπευτική αγωγή με άλλες στατίνες θα μπορούσαν να αποδοθούν και στην κεριβαστατίνη.

## **ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ**

Διεξήχθη συζήτηση στη CPMP σχετικά με την ασφάλεια των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κεριβαστατίνη με βάση τις εκθέσεις αξιολόγησης του εισηγητή και του συνεισηγητή και τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Τα κύρια σημεία συνοψίζονται παρακάτω.

Οι συνηθέστερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τις στατίνες περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγία, μυαλγία, δυσπεψία, διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος και διαταραχές του ύπνου. Η ηπατοτοξικότητα και οι μυοπάθειες, συμπεριλαμβανομένης της ραβδομυόλυσης, αποτελούν τις πιο σοβαρές από κλινική άποψη ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Προκλινικά δεδομένα**

Τα τοξικολογικά στοιχεία επιβεβαίωσαν τη μυοτοξικότητα της κεριβαστατίνης

### **Φαρμακοκινητικά δεδομένα**

Η κεριβαστατίνη απορροφάται γρήγορα και ολοκληρωτικά (98%) από τη γαστρεντερική οδό και οι συγκεντρώσεις του πλάσματος είναι μέγιστες έπειτα από 2-3 ώρες από τη χορήγηση της δόσης και τη μετέπειτα μονοεκθετική μείωση. Τα φαρμακοκινητικά δεδομένα της κεριβαστατίνης είναι γραμμικά: η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ( $C_{max}$ ) και η κάτωθεν της καμπύλης περιοχή (AUC) αυξάνουν ανάλογα με τη δόση πάνω από το επίπεδο δόσεων των 0,05 έως 0,8 mg. Στο 60%, η βιοδιαθεσιμότητα της κεριβαστατίνης είναι μεγαλύτερη από αυτή οποιασδήποτε άλλης στατίνης.

Η κεριβαστατίνη αποβάλλεται αποκλειστικά μέσω του ηπατικού μεταβολισμού. Οι μεταβολίτες M-1 (απομεθυλιωμένος) και ο μεταβολίτης M-23 (υδροξυλιωμένος) αποτελούν τις δύο οδούς μεταβολισμού με το κυττόχρωμα P450 CYP2C8 και το CYP3A4 να δρα καταλυτικά στον σχηματισμό M-1 και μόνο του το CYP2C8 να δρα καταλυτικά στο M-23. Ένας τρίτος μικρότερος μεταβολίτης (M-24) δεν ανιχνεύεται στο ανθρώπινο πλάσμα. Και οι τρεις μεταβολίτες είναι ενεργοί αναστολείς της HMG CoA αναγωγάσης με ανάλογη δραστηριότητα με το συγγενικό φάρμακο. Περίπου 70% της χορηγημένης δόσης αποβάλλεται ως μεταβολίτες στα περιττώματα και 30% στα ούρα.

### **Φαρμακοκινητικά αποτελέσματα των αλληλεπιδράσεων**

Οι μέγιστες δόσεις των ισχυρών αναστολέων CYP3A4, ερυθρομυκίνης και ιτρακοναζόλης αύξησαν τις συγκεντρώσεις της κεριβαστατίνης έως και 50%, χωρίς επιδράσεις στις παραμέτρους ασφαλείας ή την ανεκτικότητα των μελετών των αλληλεπιδράσεων. Εντούτοις δεν έχει εξεταστεί καταλλήλως η δυνατότητα για αλληλεπίδραση ανάμεσα στην κεριβαστατίνη και τους αναστολείς CYP2C8 ή η επίδραση των παραγόντων επαγωγής των ενζύμων CYP στη βιοδιαθεσιμότητα της κεριβαστατίνης.

Τον Μάιο του 2001, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εξέτασε την πιθανή φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση με γεμφιβροζίλη μέσω μίας τυχαιοποιημένης μελέτης διπλής διασταύρωσης, αξιολογώντας την επιρροή τριήμερης προκαταρκτικής και ταυτόχρονης θεραπευτικής αγωγής 600mg δύο φορές την ημέρα γεμφιβροζίλης στη φαρμακοκινητική μίας δόσης από τη στοματική οδό 0,2mg κεριβαστατίνης. Η αναλογία της AUC σε συνδυαστική θεραπεία ως προς τη μονοθεραπεία ήταν 4,22 (3,48 – 5,12). Αντίστοιχα η αναλογία του  $C_{max}$  ήταν 1,82 (1,52-2,17). Επιπλέον, μεμονωμένες γραφικές παραστάσεις συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου έδειξαν παρατεταμένη συστηματική έκθεση και μεταβληθείσες ημίσειες ζωές εξάλειψης, υποδεικνύοντας μία ουσιαστική αλληλεπίδραση ανάμεσα στα δύο φάρμακα.



### Λεδομένα κλινικών δοκιμών

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υπέβαλε κοινή ανάλυση 19 μελετών οι οποίες διεξήχθησαν ανάμεσα στο καλοκαίρι του 1992 και το καλοκαίρι του 2000. Οι μελέτες ήταν όλες τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές με τουλάχιστον ένα σκέλος ελέγχου και διήρκεσαν τουλάχιστον 8 εβδομάδες. Έξι από τις μελέτες (3.506 ασθενείς) είχαν μακροχρόνιες επιμηκύνσεις (48-100 εβδομάδες) και αποτέλεσαν έτσι έναν «μακροπρόθεσμο» πληθυσμό ασφαλείας. Τα βραχυπρόθεσμα δεδομένα ασφαλείας συγκρίθηκαν με τα ενοποιημένα στοιχεία εικονικού φαρμάκου, ενώ η μακροπρόθεσμη ασφάλεια συγκρίθηκε με μία μεικτή ομάδα θεραπευτικής αγωγής κοινών δεδομένων για τη λοβαστατίνη, τη σιμβαστατίνη, τη φθοβαστατίνη και την πραβαστατίνη.

Καθώς μπορεί να γίνει αντιληπτό από τον πίνακα 3, έπειτα από βραχυχρόνια θεραπευτική αγωγή οι αυξήσεις CPK >10xULN για ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε κεριβαστατίνη σε δόσεις μεταξύ 0,2mg και 0,4mg είναι παρόμοιες, αλλά υπάρχει 7 φορές μεγαλύτερη αύξηση για ασθενείς με δόσεις των 0,8mg.

Πίνακας 3: Αύξηση CPK από «βραχυχρόνια» θεραπευτική αγωγή (φυσιολογικά και χαμηλά επίπεδα αναφοράς)

Επίπεδο αύξησης	Κεριβαστατίνη					Εικονικό φάρμακο
	0,1mg	0,2mg	0,3mg	0,4mg	0,8mg	
> 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%

Τα συστήματα του σώματος στα οποία παρατηρήθηκαν πιο συχνά ενοχλήσεις τόσο στις μακροπρόθεσμες όσο και στις βραχυπρόθεσμες αναλύσεις ήταν το σώμα ως σύνολο, το πεπτικό σύστημα και το αναπνευστικό. Για τα περισσότερα συστήματα του σώματος οι άλλες στατίνες είχαν ανάλογη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών όταν συγκρίνονται με την κεριβαστατίνη. Για κρούσματα που μπορεί να υποδεικνύουν μυϊκή βλάβη λόγω του φαρμάκου (αυξημένη CPK, μυαλγία, άλγος του κάτω σκέλους, αρθραλγία) η συχνότητα αυτών των κρουσμάτων με 0,8mg κεριβαστατίνης είναι μεγαλύτερη από αυτή μικρότερων δόσεων κεριβαστατίνης και άλλων στατινών. Για αυξημένη CPK η συχνότητα εμφάνισης σε 0,8mg είναι περίπου δύο φορές μεγαλύτερη από αυτή των άλλων στατινών. Μία παρόμοια απεικόνιση αληθεύει για ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας.

Πίνακας 4: Αύξηση CPK από μακροπρόθεσμη θεραπευτική αγωγή (φυσιολογικά και χαμηλά επίπεδα αναφοράς)

Επίπεδο αύξησης	Κεριβαστατίνη					Άλλες στατίνες
	0,1mg	0,2mg	0,3mg	0,4mg	0,8mg	
> 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%

Όπως φαίνεται από τον πίνακα 4, έπειτα από μακροχρόνια θεραπευτική αγωγή το ποσοστό των ασθενών που παρουσίασαν αυξήσεις CPK >10xULN με 0,1 mg έως 0,3 mg κεριβαστατίνης είναι παρόμοιες με αυτές των άλλων στατινών. Το ποσοστό αυτό είναι ελαφρά πιο υψηλό (~2 φορές) για κεριβαστατίνη 0,4 mg, ενώ για ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε κεριβαστατίνη 0,8 mg, υπάρχει περίπου 7 φορές μεγαλύτερη αύξηση. Όταν η ανάλυση γίνει ανάλογα με την ηλικία και το φύλο, η πιο μεγάλη αύξηση ποσοστού CPK >5xULN για την ομάδα 0,8mg παρατηρήθηκε στις πιο ηλικιωμένες γυναίκες (≥ 65 ετών) γεγονός που μπορεί να αποτελεί ένδειξη πιθανής ομάδας κινδύνου.

Η συνολική συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών φανερώνει μία αύξηση που εξαρτάται από τη δόση στις βραχυπρόθεσμες μελέτες. Η αύξηση που εξαρτάται από τη δόση είναι μικρότερη στις μακροπρόθεσμες μελέτες για τις οποίες δεν υπάρχει διαφορά ανάμεσα στα 0,4mg και 0,8mg κεριβαστατίνης. Το γεγονός αυτό μπορεί να οφείλεται στο μικρότερο αριθμό μελετών με μεγαλύτερες δόσεις. Ένα παρόμοιο σχήμα παρατηρείται σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και ανεπιθύμητες ενέργειες που οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας.

Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών που μπορεί να αποτελούν ένδειξη μυϊκής βλάβης από το φάρμακο (αυξημένη CPK, μυαλγία, αρθραλγία και πόνος κάτω σκέλους), είναι σαφώς υψηλότερη στην κεριβαστατίνη 0,8mg όταν συγκρίνεται με τις χαμηλότερες δόσεις ή με άλλες στατίνες. Για τις δόσεις κεριβαστατίνης  $\leq 0,4\text{mg}$ , όταν οι ασθενείς ακολουθούν βραχυχρόνια θεραπευτική αγωγή, το ποσοστό των ασθενών στους οποίους παρατηρούνται αυξήσεις του CPK  $>10\text{xULN}$  είναι παρόμοιο μεταξύ των δόσεων και συγκρίσιμο με αυτό του εικονικού φαρμάκου. Εντούτοις, τα μακροπρόθεσμα στοιχεία δείχνουν μία μικρή αύξηση (~2 φορές) για την κεριβαστατίνη 0,4mg συγκρινόμενο με αυτά χαμηλότερων δόσεων ή άλλων στατινών. Με μακροχρόνια θεραπευτική αγωγή, η συχνότητα εμφάνισης CPK  $>10\text{xULN}$  με κεριβαστατίνη 0,8mg είναι περίπου 3 φορές μεγαλύτερη από αυτή με κεριβαστατίνη 0,4mg και 7 φορές μεγαλύτερη από αυτή με άλλες στατίνες. Δεν υπήρχαν αναφορές για ραβδομύλωση σε καμία από τις ομάδες θεραπείας. Το γεγονός αυτό δεν αποτελεί έκπληξη, δεδομένου ότι οι ομάδες αυτές αποτελούνται από πολύ επιλεγμένο και προσεκτικά ελεγχόμενο πληθυσμό.

#### Συγκριτικά δεδομένα ασφαλείας από δημοσιευμένες δοκιμές

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας διενήργησε βιβλιογραφική έρευνα σχετικά με την ασφάλεια των στατινών και των συνδυασμών στατινών-φιμπρατών. Η συχνότητα εμφάνισης ραβδομύλωσης (επιβεβαιωμένης και μη), οι αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες ALT/AST που οδηγούν σε διακοπή της θεραπευτικής αγωγής και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΑΕ) της κεριβαστατίνης 0,4mg και 0,8mg και ισοδύναμων δόσεων άλλων στατινών παρουσιάζονται στους πίνακες 5 και 6.

Πίνακας 5: Συχνότητα εμφάνισης ραβδομύλωσης (επιβεβαιωμένης (ε) και μη (με), αυξημένες AST/ALT και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΑΕ) της κεριβαστατίνης 0,4mg και ισοδύναμων δόσεων άλλων στατινών.

Δόση (mg/ημέρα)	Συχνότητα εμφάνισης (%)				
	Ραβδ/ση (ε)	Ραβδ/ση (με)	ALT/AST $>3\text{xULN}$	Διακοπή λόγω ΑΕ	ΣΑΕ
Κεριβαστατίνη 0,4 mg	0,08	1,67	0,24	0,99	0,79
Ατορβαστατίνη 10mg	0,04	0,52	0,24	2,05	0,76
Σιμβαστατίνη 20mg	0	2,08	0,41	0,78	0,20
Λοβαστατίνη 40mg	0,04	1,24	0,65	9,81	5,35
Φθοβαστατίνη 80mg	0	0,77	0	5,45	2,7
Πραβαστατίνη 40mg	0	2,29	1,23	2,11	5,25

Πίνακας 6: Συχνότητα εμφάνισης ραβδομύλωσης (επιβεβαιωμένης (ε) και μη (με), αυξημένες AST/ALT και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΣΑΕ) της κεριβαστατίνης 0,8mg και ισοδύναμων δόσεων άλλων στατινών.

Δόση (mg/ημέρα)	Συχνότητα εμφάνισης (%)				
	Ραβδ/ση (ε)	Ραβδ/ση (με)	ALT/AST $>3\text{xULN}$	Διακοπή λόγω ΑΕ	ΣΑΕ
Κεριβαστατίνη 0,8 mg	0,37	1,21	0,44	1,14	0,57

Ατορβαστατίνη 20mg	0	1,69	0,22	0,90	1,41
Σιμβαστατίνη 40mg	0,02	1,22	0,64	2,62	1,48
Λοβαστατίνη 80mg	0,09	1,43	0,89	4,16	5,91
Πραβαστατίνη 80mg*	0	0,62	1,0	1,0	0

\* Δεν έχει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ

Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η συχνότητα εμφάνισης επιβεβαιωμένης ραβδομύλωσης από κεριβαστατίνη 0,4mg και 0,8mg σε δημοσιευμένες μελέτες είναι μεγαλύτερη από ό,τι άλλων στατινών. Δεν συμβαίνει το ίδιο, εντούτοις, με τη συχνότητα εμφάνισης ανεπιβεβαιωτων κρουσμάτων, η οποία στο σύνολό της είναι συγκρίσιμη με των άλλων στατινών. Για τον συνδυασμό στατινών-φιμπρατών τα δεδομένα αυτά δεν παρουσιάζουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ραβδομύλωσης (επιβεβαιωμένης ή μη) όταν οποιαδήποτε στατίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με οποιαδήποτε φιμπράτη.

Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών με κεριβαστατίνη 0,4mg συγκρίνεται με αυτή της ατορβαστατίνης, αλλά είναι ελαφρά υψηλότερη από αυτή της σιμβαστατίνης και σημαντικά μικρότερη από αυτή της λοβαστατίνης σε ισοδύναμες δόσεις. Ενώ για 0,8mg κεριβαστατίνης η συχνότητα εμφάνισης είναι μικρότερη από αυτή όλων των άλλων στατινών, αλλά τα δεδομένα είναι πολύ περιορισμένα.

Δεν αναφέρθηκαν θάνατοι στους ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε κεριβαστατίνη. Το γεγονός αυτό συγκρίνεται με 113 (1,4%), 106 (0,6%) και 5 (0,05%) θανάτους σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε λοβαστατίνη, σιμβαστατίνη και ατορβαστατίνη, αντίστοιχα.

Στο σύνολό τους τα δεδομένα αυτά αποδεικνύουν ότι η συχνότητα εμφάνισης επιβεβαιωμένης, αλλά όχι ανεπιβεβαιωτης, ραβδομύλωσης είναι υψηλότερη με κεριβαστατίνη από ό,τι με τις άλλες στατίνες. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας σχολιάζει ότι η υποψία ραβδομύλωσης (επιβεβαιωμένης και μη) αποτελεί τη χειρότερη πιθανή περίπτωση. Εντούτοις, η μυαλγία, ένα σύμπτωμα που αναφέρεται πολύ συχνά, ταξινομήθηκε ως ανεπιβεβαιώτη ραβδομύλωση εκτός εάν συνοδευόταν από CPK >10xULN, δείκτες νεφρικής ανεπάρκειας ή χρειάστηκε νοσηλεία. Η συνέπεια αυτού θα ήταν η αποδυνάμωση της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης ανεπιβεβαιωτης ραβδομύλωσης με κεριβαστατίνη. Κατά συνέπεια, η πιο κατάλληλη σύγκριση είναι αυτή της επιβεβαιωμένης ραβδομύλωσης. Πρέπει να σημειωθεί ότι ο αριθμός των κρουσμάτων που υποστηρίζουν τις υποθέσεις αυτές είναι πολύ μικρός.

## Δεδομένα μετά τη θέση σε κυκλοφορία

### Δεδομένα εκθέσεως

Από τα υπάρχοντα δεδομένα προκύπτει ότι η κεριβαστατίνη χρησιμοποιείται πολύ λιγότερο συχνά από τις άλλες στατίνες.

### Αυθόρμητες αναφορές

Έως τις 8 Αυγούστου 2001 το τμήμα γενικής ασφάλειας φαρμάκων της Bayer έλαβε συνολικά 5.667 αναφορές που περιελάμβαναν 11.637 ύποπτες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τη χρήση κεριβαστατίνης. Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν (78%) εντοπίζονται στα ακόλουθα COSTART συστήματα του σώματος – μυοσκελετικό (3.417, 29%), ολόκληρο το σώμα (1.814, 16%), πεπτικό (1.663, 14%), μεταβολισμού και πέψης (1.354, 12%), νευρικό (914, 8%) και ουρογεννητικό (768, 7%). Για τις σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, το 55% αφορούσε το μυοσκελετικό σύστημα του σώματος, το ουρογεννητικό και το σύστημα μεταβολισμού και πέψης και αντικατοπτρίζουν τις αναφορές για ραβδομύλωση.

### Ραβδομύλωση

Υπήρξαν 1.302 (23%) κρούσματα επιβεβαιωμένης και 1.603 (28%) κρούσματα ανεπιβεβαιώτης ραβδομύλωσης. Η «υποψία» ραβδομύλωσης εντούτοις αφορά το 51% όλων των αυθόρμητων αναφορών.

Με μονοθεραπεία 0,4 mg κεριβαστατίνης, το ποσοστό αναφοράς ραβδομύλωσης είναι μεγαλύτερο από εκείνο που παρατηρήθηκε με χαμηλότερες δόσεις κεριβαστατίνης. Τα ποσοστά αναφοράς ραβδομύλωσης με τη δόση των 0,8 mg ήταν κατά πολύ μεγαλύτερα από εκείνα που παρατηρήθηκαν με τη δόση των 0,4 mg και με χαμηλότερες δόσεις.

Όταν η κεριβαστατίνη χρησιμοποιήθηκε ταυτόχρονα με φιμπράτες (κυρίως γεμφιβροζίλη), υπήρξε ένα σημαντικά υψηλότερο ποσοστό αναφοράς με αυξανόμενη δόση, ανάλογα με την περιοχή αναφοράς. Όπως και με τη μονοθεραπεία το ποσοστό αναφοράς για 0,4 mg κεριβαστατίνης ήταν υψηλότερο από εκείνο που παρατηρήθηκε με χαμηλότερες δόσεις κεριβαστατίνης. Το ποσοστό αναφοράς για 0,8 mg κεριβαστατίνης ήταν σημαντικά υψηλότερο από οποιοδήποτε ποσοστό με χαμηλότερες δόσεις.

Μία έρευνα της βάσης δεδομένων του συστήματος αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών (AERS) του αμερικανικού FDA διαπίστωσε 6.489 αναφορές ραβδομύλωσης ανά τον κόσμο σε σχέση με τη χρήση οποιασδήποτε στατίνης έως το τέλος του 2000. Τα ποσοστά αναφοράς επιβεβαιωμένων και ύποπτων κρουσμάτων ραβδομύλωσης σε συνδυασμό με μονοθεραπεία κεριβαστατίνης είναι μεγαλύτερα από αυτά που παρουσιάζονται με οποιαδήποτε άλλη στατίνη.

Η βάση δεδομένων του WHO περιλαμβάνει 546 αναφορές για ραβδομύλωση σχετιζόμενη με τη χρήση κεριβαστατίνης. Το ποσοστό αναφοράς για ραβδομύλωση με κεριβαστατίνη είναι υψηλότερο από αυτό με άλλες στατίνες και, αντίθετα με τα αναμενόμενα, αυξήθηκε με τον χρόνο. Από τις 546 αναφορές ραβδομύλωσης με κεριβαστατίνη, 302 (55%) ήταν με ταυτόχρονη χρήση γεμφιβροζιλής. Η δυσαναλογία ανάμεσα στο ποσοστό αναφοράς στη συνδυασμένη θεραπευτική αγωγή σε σύγκριση με την αναλογία των συνταγογραφήσεων αποδεικνύει μία ισχυρή αλληλεπίδραση ανάμεσα στα δύο φάρμακα, η οποία οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ραβδομύλωσης. Από την αλληλεπίδραση ανάμεσα στην κεριβαστατίνη και τη γεμφιβροζίλη φαίνεται να προκύπτει ένας αυξημένος κίνδυνος νεφρικής ανεπάρκειας, μυοσίτιδας, μυοπάθειας και θανάτου.

Τα δεδομένα για τη χρήση της γεμφιβροζιλής με άλλες στατίνες αποδεικνύουν επίσης έναν αυξημένο κίνδυνο παρά το γεγονός ότι η δυσαναλογία ανάμεσα στα ποσοστά αναφοράς για τη συνδυασμένη θεραπευτική αγωγή και η αναλογία των συνταγογραφήσεων είναι σημαντικά μικρότερη σε σχέση με αυτή της κεριβαστατίνης.

Ένας παρόμοιος δυσανάλογος κίνδυνος παρουσιάζεται επίσης όταν γίνεται ταυτόχρονη συνταγογράφηση της κλοπιδογρέλης. Από 45 αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών όπου τα δύο φάρμακα χορηγήθηκαν ταυτόχρονα, οι 20 (44%) αφορούσαν τη ραβδομύλωση.

### Θανατηφόρα κρούσματα

Τα κρούσματα επιβεβαιωμένης ραβδομύλωσης είχαν ποσοστό θνησιμότητας 7,6%. Από την αρχή της θέσης σε κυκλοφορία έως το τέλος του Σεπτεμβρίου 2001 αναφέρθηκαν στη Bayer ενενήντα εννέα θανατηφόρα κρούσματα. Τα περισσότερα παρουσιάστηκαν στις ΗΠΑ (62,63%), 21 κρούσματα (21,2%) στην ΕΕ και άλλα στην Ιαπωνία και στον υπόλοιπο κόσμο. Τα περισσότερα θανατηφόρα κρούσματα που αναφέρθηκαν έλαβαν χώρα το 2001 (70,51%). Παρά τις αντενδείξεις που εισήχθησαν στις ΗΠΑ το 1999, οι θεράποντες ιατροί εκεί συνέχισαν να συνταγογραφούν τη γεμφιβροζίλη με κεριβαστατίνη.

Ο θάνατος σχετιζόταν κατά πάσα πιθανότητα με τη ραβδομύλωση στο 52% των κρουσμάτων, υπήρχε πιθανή σχέση στο 33,7% και καμία στο 14,3% (καμία χρονική σχέση, άλλες αιτιολογίες). Δεν υπήρχαν διαφορές στο φύλο και η μέση ηλικία ήτα τα 70,9 έτη. Από τα θανατηφόρα κρούσματα, στο

36,4% είχε χορηγηθεί ταυτόχρονη αγωγή με γεμφιβροζίλη και στο 17,7% με κλοπιδογρέλη. Σημειώνεται το γεγονός ότι για την κεριβαστατίνη η υπερισχύουσα αιτία θανάτου ήταν η ραβδομυόλυση, ενώ για άλλες στατίνες ήταν η ηπατική ανεπάρκεια. Το ποσοστό αναφοράς της θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας με κεριβαστατίνη ήταν 2-6 φορές χαμηλότερο από αυτό των άλλων στατινών. Η κεριβαστατίνη σχετίζεται με ένα υψηλότερο ποσοστό αναφοράς θανατηφόρας ραβδομυόλυσης από την ατορβαστατίνη, και η χρήση της κεριβαστατίνης σε συνδυασμό με γεμφιβροζίλη αυξάνει το ποσοστό αναφοράς θανατηφόρας ραβδομυόλυσης σε χαμηλότερες δόσεις κεριβαστατίνης.

### **Μελέτες μετά τη θέση σε κυκλοφορία**

Μεταξύ 1998 και 1999 πολλές μελέτες παρακολούθησης μετά τη θέση σε κυκλοφορία (Post-Marketing Observational, PMO) διεξήχθησαν στη Γερμανία. Συνολικά 43.366 ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία, με μέσο όρο ηλικίας τα 59 έτη, υποβλήθηκαν σε αγωγή με κεριβαστατίνη. Η μέση περίοδος παρακολούθησης ήταν 10 εβδομάδες. Οι αρχικές δόσεις ήταν 0,1mg/ημέρα (15%), 0,2mg/ημέρα (56,7%) και 0,3 mg/ημέρα (26,3%), με αύξηση και μείωση της τιτλοδότησης ανάμεσα στις δόσεις αυτές. Στο 32% των ασθενών είχε προηγουμένως χορηγηθεί φαρμακευτική αγωγή για μείωση των λιπιδίων, και για το 15% από αυτούς επρόκειτο για στατίνη.

Σε 172 ασθενείς (0,4%) εμφανίστηκε τουλάχιστον μία ανεπιθύμητη ενέργεια ενδεικτική μυοπάθειας (αυξημένη CPK, μυοπάθεια, μυοσίτιδα, μυαλγία, μυσθένεια, αρθραλγία). Δεν παρατηρήθηκε κανένα κρούσμα ραβδομυόλυσης. Δεν φαίνεται ότι η συχνότητα αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών εξαρτάται από τη δόση. Για ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί προηγουμένως στατίνη, η συχνότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν δύο φορές μεγαλύτερη από αυτή των άλλων ομάδων (0,76% έναντι 0,35%). Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν επίσης μεγαλύτερη σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνταν ταυτόχρονα φάρμακα για μείωση των λιπιδίων σε σύγκριση με αυτούς στους οποίους δεν χορηγούνταν (0,58% έναντι 0,39%).

Δυο περαιτέρω μελέτες μετά τη θέση σε κυκλοφορία διεξήχθησαν στη Γερμανία, τα αποτελέσματα των οποίων δεν έχουν ακόμα δημοσιευθεί.

### **Φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες**

#### Pacificare

Πολλές φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες διεξήχθησαν με τη χρήση της βάσης δεδομένων καταγγελιών Pacificare. Η πρώτη μελέτη παρακολούθησε ασθενείς για 180 ημέρες μετά τον δείκτη συνταγογράφησης μίας στατίνης για τον εντοπισμό εμφάνισης μυοπάθειας η οποία πληρούσε τις προϋποθέσεις του ορισμού του κρούσματος. Τα κρούσματα έπρεπε επίσης να έχουν εμφανιστεί εντός 30 ημερών από τη συνταγογράφηση μιας στατίνης και οι ασθενείς να έχουν σταματήσει ή αλλάξει τη θεραπευτική αγωγή με άλλη στατίνη μετά τη διάγνωση.

Υπήρξαν 394 κρούσματα μυοπάθειας που πληρούσαν τις προϋποθέσεις του ορισμού του κρούσματος σε μία κοορτή 133.454 υποκειμένων μελέτης στη μελέτη 1. Ο πίνακας 7 παρέχει τους ακαθάριστους απόλυτους κινδύνους λόγω της τελευταίας στατίνης πριν από τη διάγνωση και τα προσαρμοσμένα ποσοστά πιθανοτήτων για μυοπάθεια με την τελευταία στατίνη (με ή χωρίς γεμφιβροζίλη) σε σύγκριση με μη ταυτόχρονη χρήση κεριβαστατίνης. Τα ακαθάριστα απόλυτα ποσοστά ήταν παρόμοια. Τα προσαρμοσμένα ποσοστά πιθανοτήτων για μυοπάθεια με την τελευταία στατίνη (με ή χωρίς γεμφιβροζίλη) σε σύγκριση με μη ταυτόχρονη χρήση κεριβαστατίνης ήταν ασήμαντα. Τα περισσότερα κρούσματα μυοπάθειας δεν ήταν σοβαρά.

Η λογιστική παλινδρομική ανάλυση του κινδύνου μυοπάθειας από κεριβαστατίνη με ταυτόχρονη χρήση γεμφιβροζίλης σε σύγκριση με μονοθεραπεία κεριβαστατίνης (προσαρμοσμένη ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, τον διαβήτη, την αλλαγή και τη δόση) είχε ως αποτέλεσμα ένα προσαρμοσμένο ποσοστό πιθανοτήτων 25,5 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης από 12,9 έως 50,3. Για άλλες στατίνες σε συνδυασμό με γεμφιβροζίλη αναφέρθηκε ότι δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα της μελέτης 1

Τελευταία στατίνη πριν από τη διάγνωση του κρούσματος	Απόλυτος κίνδυνος μυοπάθειας % (αρ. εκτεθ.)	Προσαρμοσμένα* ποσοστά πιθανοτήτων μυοπάθειας με την τελευταία στατίνη (με ή χωρίς γεμφιβροζίλη) σε σύγκριση με μη ταυτόχρονη χρήση κεριβαστατίνης
Σιμβαστατίνη	0,2% (5.279)	0,8 (0,4-1,7)
Κεριβαστατίνη	0,3% (12.340)	σημείο αναφοράς
Φθοβαστατίνη	0,3% (31.941)	1,3 (0,8-2,0)
Ατορβαστατίνη	0,4% (29.916)	1,6 (1,0-2,5)
Λοβαστατίνη	0,3% (809)	1,0 (0,2-4,3)
Πραβαστατίνη	0,2% (53.169)	1,1 (0,7-1,8)

\* Προσαρμογή για ηλικία, φύλο, διαβήτη, αλλαγή και δόση

Η μελέτη 2 ήταν μία προέκταση της πρώτης μελέτης και κάλυπτε τις ίδιες χρονικές περιόδους συν 18 επιπλέον μήνες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η κεριβαστατίνη συσχετιζόταν με τον μικρότερο κίνδυνο μυοπάθειας, ενώ η φθοβαστατίνη με τον υψηλότερο. Μία πιθανή εξήγηση του αυξημένου κινδύνου μυοπάθειας με φθοβαστατίνη ήταν ότι υπήρχε μεγαλύτερη χρήση ερυθρομυκίνης και αντιμυκητιασικά αζόλης στην ομάδα αυτή.

Η μελέτη 3 αντιμετώπισε τα προβλήματα του θανάτου, των νοσηλειών που σχετίζονταν με μυοπάθεια και την ανησυχία για αποτυχία διάγνωσης της ραβδομυόλυσης. Τα προκαταρκτικά αποτελέσματα αποδείκνυαν ότι ο συνολικός κίνδυνος για μυοπάθεια ήταν 0,4% και το ποσοστό νοσηλείας για μυοπάθεια που σχετιζόταν με μονοθεραπεία κεριβαστατίνης δεν αυξήθηκε σχετικά με τις άλλες στατίνες. Υπήρχε μία αύξηση κατά 8 φορές του κινδύνου μυοπάθειας όταν η κεριβαστατίνη και η γεμφιβροζίλη λαμβάνονταν σε συνδυασμό σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία.

Όλες οι μελέτες αυτές χρησιμοποιούσαν τον ίδιο πληθυσμό ασθενών σε διαφορετικούς βαθμούς και έτσι δεν μπορούν να θεωρηθούν ανεξάρτητες.

#### Βάση δεδομένων GPRD

Η μελέτη χρησιμοποίησε μία κοορτή υποκειμένων από την πληθυσμιακή βάση στα οποία είχε διαγνωστεί πρόσφατα υπερλιπιδαιμία και/ή στα οποία είχε χορηγηθεί συνταγογράφηση για υπολιπιδαιμικό παράγοντα. Εντοπίστηκαν όλα τα κρούσματα της ομάδας με επίκτητη ηπατική ανεπάρκεια, μυοτοξικότητα, οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή θάνατο.

Η κοορτή αποτελείται από 68.374 ασθενείς στους οποίους είχε καταγραφεί για πρώτη φορά υπερλιπιδαιμία. Από τους ασθενείς αυτούς, 23.707 δεν έλαβαν θεραπευτική αγωγή για λίγο χρονικό διάστημα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, σε 23.343 χορηγήθηκαν συνταγογραφήσεις με στατίνη, σε 2.283 χορηγήθηκαν φιμπράτες και σε 900 χορηγήθηκαν στατίνες και φιμπράτες. Σε 2.053 ασθενείς αναφέρθηκαν συμπτώματα σχετικά με τους μύες, ενώ κανένας ασθενής δεν υπερέβη τις 1000 U/l όσον αφορά το επίπεδο της κρεατίνης κινάσης.

16 κρούσματα αναγνωρίστηκαν ως λιγότερο ή περισσότερο πιθανά κρούσματα επίκτητης νεφρικής ανεπάρκειας. Η συχνότητα εμφάνισης στην ομάδα της στατίνης συνολικά ήταν 1,6 ανά 10.000 έτη ασθενών με συχνότητα εμφάνισης 0 ανά 10.000 έτη ασθενών στην ομάδα της κεριβαστατίνης. Για την ομάδα που έλαβε ταυτόχρονα στατίνη και φιμπράτη, το ποσοστό ήταν 27,2 ανά 10.000 έτη ασθενών. Δεν παρουσιάστηκαν κρούσματα οξείας ηπατικής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Παρατηρήθηκε ένα σύνολο 992 θανάτων από όλες τις αιτίες. Τα ακαθάριστα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 8,3 ανά 1.000 ανθρωποέτη για την κεριβαστατίνη, 7,9 για την ατορβαστατίνη, 10 για τη σιμβαστατίνη, 10,8 για την πραβαστατίνη και 11,9 για τη φθοβαστατίνη, σε σύγκριση με 6,3 για τις φιμπράτες, και 4,2 για την ομάδα που δεν υποβλήθηκε σε θεραπευτική αγωγή.

### Mediplus

Αυτή η βάση δεδομένων του HB εξετάστηκε για πρωτοπαθείς κρούσματα μυοπάθειας, μυοσίτιδας ή νεφρικής ανεπάρκειας συνεπεία συνταγογράφησης οποιασδήποτε στατίνης. Η ανάλυση επαναλήφθηκε για τους ασθενείς που δεν είχαν αλλάξει στατίνη. Παρατηρήθηκε μικρή διαφορά ανάμεσα στις στατίνες για τους ακαθάριστους απόλυτους κινδύνους μυοπάθειας/νεφρικής ανεπάρκειας.

### **Συμπληρωματικά δεδομένα**

Η αναθεώρηση των αρχικών δεδομένων που υπέβαλε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας φώτισε διάφορα θέματα για τα οποία η CPMP είχε ζητήσει περαιτέρω πληροφορίες. Κατά συνέπεια, εγκρίθηκε ένας κατάλογος εκκρεμών θεμάτων από την CPMP τον Δεκέμβριο του 2001.

### **Αλληλεπίδραση μεταξύ κεριβαστατίνης και κλοπιδογρέλης**

#### Μελέτες in vitro

Μία έρευνα των πιθανών φαρμακοκινητικών αλληλεπιδράσεων κλοπιδογρέλης/κεριβαστατίνης διενεργήθηκε σε μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος. Τα αποτελέσματα απέδειξαν ότι οποιαδήποτε φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση δεν οφείλεται στην αναστολή του μεταβολισμού της κεριβαστατίνης με CYP450.

#### Δεδομένα κλινικών δοκιμών

Η έρευνα Princess σχεδιάστηκε για να εξακριβωθεί κατά πόσο η έγκαιρη οξεία θεραπευτική αγωγή με κεριβαστατίνη κατόπιν εμφράγματος του μυοκαρδίου μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης καρδιοαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας. Οι ασθενείς επιλέχθηκαν τυχαία για τη χορήγηση 0,4mg ή εικονικού φαρμάκου με κατ' επιλογή τιτλοδότηση έως 0,8mg. Η μελέτη αυτή σταμάτησε έπειτα από την αναστολή της κυκλοφορίας και της διανομής της κεριβαστατίνης.

#### Δεδομένα από αυθόρμητες αναφορές

Μία επαναληπτική ανάλυση των δεδομένων από αυθόρμητες αναφορές που γνωστοποιήθηκαν στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας έως τις 30 Σεπτεμβρίου 2001 παρουσίασε 1.579 επιβεβαιωμένα κρούσματα ραβδομύλωσης ανάμεσα σε 7.620 αναφορές. Η γεμφιβροζίλη ή άλλες φιμπράτες είχαν συνταγογραφηθεί ταυτόχρονα σε 576 (36,5%) κρούσματα και η κλοπιδογρέλη σε 246 (15,6%). Σε έξι κρούσματα είχε συνταγογραφηθεί ταυτόχρονα γεμφιβροζίλη και κλοπιδογρέλη. Τα περισσότερα (85%) κρούσματα ραβδομύλωσης που αναφέρθηκαν σε συνδυασμό με ταυτόχρονη χρήση κλοπιδογρέλης ήταν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήτο είτε 0,4 είτε 0,8mg κεριβαστατίνης. Δεκαεπτά κρούσματα είχαν θανατηφόρα έκβαση (17,2% του συνόλου των θανατηφόρων κρουσμάτων).

Παρατηρήθηκε αύξηση στο ποσοστό αναφοράς ραβδομύλωσης όταν χορηγήθηκε κεριβαστατίνη σε δόσεις 0,4mg ή μεγαλύτερες σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία. Σε δόση κεριβαστατίνης 0,8mg, τα ποσοστά αναφοράς ήταν παρόμοια με αυτά της ίδιας δόσης με ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζίλης.

Υπάρχουν πολλές ενδείξεις αλληλεπίδρασης ανάμεσα στην κλοπιδογρέλη και την κεριβαστατίνη η οποία οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα κεριβαστατίνης στο πλάσμα και άρα σε αυξημένο κίνδυνο ραβδομύλωσης. Βάσει των δεδομένων in vitro ο μηχανισμός αλληλεπίδρασης δεν οφείλεται σε αναστολή του μεταβολισμού με CYP450, όμως ο ακριβής μηχανισμός παραμένει άγνωστος. Ούτε οι αλληλεπιδράσεις με γεμφιβροζίλη ή κλοπιδογρέλη ήταν προβλεπόμενες βάσει του μεταβολισμού της κεριβαστατίνης. Η έλλειψη ενός συγκεκριμένου μηχανισμού σημαίνει ότι είναι δύσκολη η πρόβλεψη

των άλλων πιθανών αλληλεπιδράσεων που μπορεί να υπάρχουν και οι οποίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αυξημένο κίνδυνο ραβδομύλωσης.

**Αιτιολόγηση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας ότι ο κίνδυνος μυοπάθειας με κεριβαστατίνη 0,1-0,3mg δεν υπερβαίνει αυτόν άλλων ισοδύναμων δόσεων των άλλων στατινών.**

Δεδομένα από 8.804 ασθενείς συμμετέχοντες σε κλινικές μελέτες στους οποίους χορηγήθηκε κεριβαστατίνη 0,025mg έως 0,4mg για 8-24 εβδομάδες αποδεικνύουν ότι το ποσοστό ασθενών με αυξήσεις της CPK  $\geq 10 \times \text{ULN}$  είναι παρόμοιο με όλες τις δόσεις και με εικονικό φάρμακο. Μακροχρόνια έκθεση (> 24 εβδομάδες) παρουσιάζει μία μικρή αύξηση για την κεριβαστατίνη 0,4mg σε σύγκριση με τις χαμηλότερες δόσεις ή άλλες στατίνες. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποστήριξε ότι η εμφάνιση της ραβδομύλωσης είναι πιο πιθανή κατά τις πρώτες 6-12 εβδομάδες θεραπευτικής αγωγής και άρα τα βραχυπρόθεσμα δεδομένα είναι πιο σημαντικά.

Δεδομένα από δημοσιευμένες μελέτες αποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος ανεπιβεβαίωτης ραβδομύλωσης (συμπεριλαμβανομένων των κρουσμάτων όπου η αυξημένη CPK ή τα μυϊκά συμπτώματα εμφανίζονται μόνα τους) με κεριβαστατίνη είναι παρόμοιος με αυτόν για τις άλλες στατίνες.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρείχε ενημερωμένα δεδομένα αυθόρμητων αναφορών από τη βάση δεδομένων AERS του FDA, τα οποία περιλάμβαναν αναφορές έως τις 7 Αυγούστου 2001 (προηγούμενως 31 Δεκεμβρίου 2000).

Τα ποσοστά αναφοράς επιβεβαιωμένων κρουσμάτων ραβδομύλωσης σε σχέση με 0,2mg έως 0,8mg μονοθεραπείας με κεριβαστατίνη είναι μεγαλύτερα από αυτά με οποιαδήποτε άλλη στατίνη. Τα ποσοστά αναφοράς για μονοθεραπεία με κεριβαστατίνη σε δόσεις των 0,2mg και 0,4mg είναι 6 έως 12 φορές μεγαλύτερα από αυτά ισοδύναμων δόσεων σιμβαστατίνης και ατορβαστατίνης, αντίστοιχα. Τα ποσοστά αναφοράς για κεριβαστατίνη όταν χρησιμοποιείται με γεμφιβροζίλη σε δόσεις των 0,4mg και 0,8mg είναι κατά πολύ αυξημένα σε σύγκριση με αυτά ισοδύναμων δόσεων σιμβαστατίνης και ατορβαστατίνης.

Τα δεδομένα για ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε ταυτόχρονα κεριβαστατίνη και κλοπιδογρέλη παρουσιάζουν ένα αυξημένο ποσοστό αναφοράς επιβεβαιωμένης ραβδομύλωσης. Σε χώρες εκτός ΗΠΑ, ο συνολικός αριθμός επιβεβαιωμένων κρουσμάτων ραβδομύλωσης ήταν 16 με συνδυασμό χρήσης κεριβαστατίνης-κλοπιδογρέλης, από τις οποίες 4 ήταν θάνατοι

Δεν αναφέρθηκαν κρούσματα επιβεβαιωμένης ραβδομύλωσης με ταυτόχρονη χορήγηση κλοπιδογρέλης με τις άλλες στατίνες, εκτός από 3 κρούσματα με σιμβαστατίνη, αλλά όχι θανατηφόρα επεισόδια. Όταν λάβουμε υπόψη μας δεδομένα έκθεσης, το ποσοστό αναφοράς είναι σημαντικά υψηλότερο με την κεριβαστατίνη.

Στις ΗΠΑ, ο συνολικός αριθμός επιβεβαιωμένων κρουσμάτων ραβδομύλωσης ήταν 49 με ταυτόχρονη χρήση κεριβαστατίνης-κλοπιδογρέλης. Το ποσοστό αναφοράς για την κεριβαστατίνη ήταν κατά πολύ υψηλότερο από εκείνο που παρατηρήθηκε με σιμβαστατίνη και πραβαστατίνη σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη. Δεν υπάρχουν αναφορές για άλλες στατίνες.

Τα θανατηφόρα επεισόδια ραβδομύλωσης που αναφέρθηκαν στο FDA πριν από τις 26 Ιουνίου 2001 και σχετίζονταν με τις διαφορετικές στατίνες συνοψίζονται στον πίνακα 12, που δημοσιεύτηκε πρόσφατα στο New England Journal of Medicine.

Πίνακας 8: Κρούσματα θανατηφόρας ραβδομύλωσης που αναφέρθηκαν για όλες τις στατίνες που χορηγήθηκαν στις ΗΠΑ από την αρχή της θέσης σε κυκλοφορία των προϊόντων αυτών

	Κεριβαστατίνη	Ατορβαστατίνη	Φθοβαστατίνη	Λοβαστατίνη	Πραβαστατίνη	Σιμβαστατίνη	Σύνολο
Ημερομηνία έγκρισης	26.06.97	17.12.96	31.12.93	31.08.87	31.10.91	23.12.91	



Θανατηφόρα κρούσματα ραβδομύδωσης	31	6	0	19	3	14	73
Ποσοστό αναφοράς (ανά 1 εκατομμύριο συνταγογραφήσεις)	3,16	0,04	0	0,19	0,04	0,12	0,15

Η θανατηφόρα ραβδομύδωση αποτελεί σπάνιο γεγονός στους χρήστες στατινών, με ποσοστά αναφοράς πολύ χαμηλότερα από 1 θάνατο ανά εκατομμύριο συνταγογραφήσεις στην περίπτωση των περισσότερων στατινών. Το ποσοστό θανατηφόρας ραβδομύδωσης σε σχέση με θεραπευτική αγωγή με κεριβαστατίνη, εντούτοις, είναι 16 ως 80 φορές μεγαλύτερο από τα ποσοστά των άλλων στατινών. Μετά τον αποκλεισμό των κρουσμάτων στα οποία η γεμφιβροζίλη χορηγήθηκε ταυτόχρονα, το ποσοστό αναφοράς θανατηφόρας ραβδομύδωσης είναι 1,9 ανά εκατομμύριο συνταγογραφήσεις, 10 ως 50 φορές μεγαλύτερο από τα ποσοστά που σχετίζονται με τις άλλες στατίνες. Ο αριθμός των θανατηφόρων κρουσμάτων χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση κλοπιδογρέλης δεν παρουσιάστηκε στο έγγραφο αυτό.

### Φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες

#### MELETH US PACIFIC HEALTHCARE

Παρελήφθη μία τελική έκθεση μελέτης της 3<sup>rd</sup> PacifiCare/Prescription Solutions. Η προκαταρκτική έκθεση περιλαμβανόταν στην αρχική υποβολή εγγράφων του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας. Η βασική διαφορά ανάμεσα στην τελική και την προκαταρκτική έκθεση της μελέτης βασίζεται στον ορισμό της νεφρικής ανεπάρκειας που περιλαμβάνεται στον ορισμό του κρούσματος. Ενώ όλα τα κρούσματα νεφρικής ανεπάρκειας περιελήφθησαν στην προκαταρκτική έκθεση, ο ορισμός του κρούσματος αυτή τη φορά ήταν πιο περιοριστικός και κατέληξε σε έναν ελαφρά μικρότερο αριθμό κρουσμάτων. Υπήρχαν περαιτέρω λεπτομέρειες ως προς τη συννοσηρότητα, την ταυτόχρονη χορήγηση, τον θάνατο, τις ηπατικές αντιδράσεις και τη θνησιμότητα. Εντούτοις, στο σύνολό τους τα αποτελέσματα ήταν απολύτως συνεπή με προηγούμενες εκθέσεις. Η ταυτόχρονη χορήγηση γεμφιβροζίλης ήταν παρούσα στο 3,2% της κοορτής.

Ο μη προσαρμοσμένος κίνδυνος μυοπάθειας κυμαινόταν από 0,59% με λοβαστατίνη ως 0,27% με πραβαστατίνη. Ο κίνδυνος για την κεριβαστατίνη ήταν 0,54%. Το προσαρμοσμένο ποσοστό πιθανότητας για μυοπάθεια με ταυτόχρονη χρήση κεριβαστατίνης και γεμφιβροζίλης σε σύγκριση με την πραβαστατίνη ήταν 10,5 (95% CI 4,2 ως 26,2). Καμία άλλη στατίνη δεν είχε σημαντικά αυξημένα ποσοστά πιθανότητας σε σύγκριση με την πραβαστατίνη σε ταυτόχρονη θεραπευτική αγωγή. Το προσαρμοσμένο ποσοστό πιθανότητας για μυοπάθεια με μονοθεραπεία κεριβαστατίνης σε σύγκριση με την πραβαστατίνη ήταν 1,4 (95% CI 1,09 ως 1,74). Η φθοβαστατίνη και η ατορβαστατίνη είχαν αντίστοιχα αυξημένα ποσοστά πιθανοτήτων σε σύγκριση με την πραβαστατίνη σε μονοθεραπεία.

Από τα κρούσματα μυοπάθειας, το 6,2% νοσηλεύτηκαν: από αυτούς που διαγνώστηκαν ως εσωτερικοί ασθενείς νοσοκομείου το μεγαλύτερο ποσοστό (42%) λάμβανε κεριβαστατίνη και ήταν πιο πιθανό να έκαναν ταυτόχρονη χρήση γεμφιβροζίλης από αυτούς που νοσηλεύτηκαν με μυοπάθεια και από άλλες στατίνες. Από τους ασθενείς στους οποίους εκδηλώθηκε μυοπάθεια με κεριβαστατίνη, 61% λάμβαναν δόσεις  $\leq 0,4\text{mg}$ , στο 1% η τιτλοδότηση είχε γίνει από μία χαμηλή σε μία υψηλή δόση και το 37% είχε αλλάξει από άλλη στατίνη σε χαμηλή δόση κεριβαστατίνης. Δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ παρατηρηθέντων και αναμενόμενων ποσοστών θανάτου στις διάφορες στατίνες.

#### GPRD

Η προκαταρκτική έκθεση της μελέτης υπεβλήθη ως μέρος της αρχικής απάντησης του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας. Η τελική αυτή έκθεση της μελέτης περιελάμβανε επιπλέον ασθενείς και αύξησε τα διαθέσιμα για ανάλυση ανθρωποέτη.

Το συνολικό ποσοστό συχνότητας εμφάνισης στην ομάδα ασθενών οξείας νεφρικής ανεπάρκειας από όλα τα κρούσματα ήταν 1,4 ανά 10.000. Το ποσοστό συχνότητας εμφάνισης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας δεν ήταν στατιστικά διαφορετικό για τις διάφορες στατίνες. Μόνο ένα κρούσμα οξείας

νεφρικής ανεπάρκειας εκτιμήθηκε ότι οφειλόταν σε συντριπτικό τραύμα που παρουσιάστηκε με κλινικά συμπτώματα ραβδομύλωσης. Αυτό απόδωσε στην ομάδα ένα ποσοστό συχνότητας εμφάνισης ραβδομύλωσης ύψους 2,9 ανά εκατομμύριο ανθρωποέτη. Δεν παρουσιάστηκαν κρούσματα ραγδαίας ηπατικής ανεπάρκειας κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης του πληθυσμού της μελέτης.

Έλαβαν χώρα συνολικά 2.826 θάνατοι από όλες τις αιτίες. Τα ακαθάριστα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 11,9 ανά 1.000 ανθρωποέτη για τη σιμβαστατίνη, 12,2 για την κεριβαστατίνη, 11,0 για την ατορβαστατίνη, 10,8 για την πραβαστατίνη, και 12,1 για τη φθοβαστατίνη, σε σύγκριση με 7,9 για τις φιμπράτες, 5,5 στην ομάδα που δεν υποβλήθηκε σε θεραπευτική αγωγή και 17,5 κατά τη διάρκεια της περιόδου μη συμμόρφωσης ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν υπολιπιδαιμικοί παράγοντες κάποια στιγμή. Η ανάλυση της θνησιμότητας ήταν περιορισμένη λόγω έλλειψης ελέγχου των παραγόντων καρδιοαγγειακού κινδύνου, όπως το κάπνισμα, ο διαβήτης και η υπέρταση.

Ως συμπέρασμα, η μελέτη αυτή δεν παρουσίασε σημαντική στατιστική διαφορά ανάμεσα στον κίνδυνο επίκτητης οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ή θνησιμότητας από κάθε αιτία για την κεριβαστατίνη σε σύγκριση με τη σιμβαστατίνη. Δεν αναφέρθηκε κανένα κρούσμα ραβδομύλωσης σχετιζόμενο με στατίνη. Εντούτοις, λόγω του μικρού πληθυσμού που εκτέθηκε στην κεριβαστατίνη (3.309 ασθενείς) και σε στατίνες γενικότερα, δεν μπορεί να προκύψει συμπέρασμα από τη μελέτη αυτή σχετικά με τη μυοτοξικότητα που εξαρτάται από τη δόση, ούτε να γίνει σύγκριση μυοτοξικότητας ανάμεσα στις διάφορες στατίνες.

## **ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τις στατίνες είναι μη σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως γαστρεντερικές διαταραχές, κεφαλαλγία, μυαλγία, διαταραχές του ΚΝΣ και διαταραχές του ύπνου. Η ηπατοτοξικότητα και οι μυοπάθειες είναι οι πιο σημαντικές κλινικά ανεπιθύμητες ενέργειες. Η εικόνα ασφαλείας της κεριβαστατίνης, με εξαίρεση τον κίνδυνο μυοπάθειας, φαίνεται να είναι παρόμοια με αυτή των άλλων στατινών. Συγκριτικά δεδομένα από δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές αποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος ηπατικών και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να είναι μικρότερος με κεριβαστατίνη.

Δεδομένα της κοινής ανάλυσης των κλινικών δοκιμών της κεριβαστατίνης αποδεικνύουν ότι η συχνότητα εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδεικτικών μυϊκής βλάβης, συμπεριλαμβανομένων των αυξήσεων της CPK  $\geq 10 \times \text{ULN}$  εξαρτάται από τη δόση. Για 0,8mg κεριβαστατίνης η συχνότητα εμφάνισης CPK  $>10 \times \text{ULN}$  είναι 3 φορές μεγαλύτερη από αυτή με κεριβαστατίνη 0,4mg (2,0% προς 0,6%) και 6 φορές μεγαλύτερη από αυτή με άλλες στατίνες (2,0 προς 0,35%).

Μία αναθεώρηση των δεδομένων ασφαλείας από όλες τις δημοσιευμένες δοκιμές με στατίνες αποδεικνύει ότι η θεραπευτική αγωγή με κεριβαστατίνη σχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο ραβδομύλωσης σε σύγκριση με ισοδύναμες δόσεις από άλλες στατίνες. Το γεγονός αυτό σημειώνεται ιδιαίτερα με το σχήμα των 0,8mg, για το οποίο η συχνότητα εμφάνισης ραβδομύλωσης είναι ανάμεσα σε 4 και 10 φορές μεγαλύτερη από ό,τι με άλλες στατίνες, αν και η συχνότητα εμφάνισης της ραβδομύλωσης με κεριβαστατίνη 0,4mg είναι 2 φορές μεγαλύτερη από ό,τι με άλλες στατίνες. Είναι δεκτή η άποψη του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας ότι αναφέρθηκαν πολύ λίγα κρούσματα ραβδομύλωσης κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών, και άρα η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης που παρουσιάστηκε με την κεριβαστατίνη σε σύγκριση με τις άλλες στατίνες θα πρέπει να ερμηνευθεί με προσοχή. Εντούτοις, λόγω του μεγέθους των μελετών και του πληθυσμού ασθενών (επιμελώς επιλεγμένοι και προσεκτικά παρακολουθούμενοι) ο μικρός αριθμός κρουσμάτων είναι αναμενόμενος.

Τα ενημερωμένα δεδομένα από τη βάση δεδομένων του FDA αποδεικνύουν ότι τα ποσοστά αναφοράς των επιβεβαιωμένων κρουσμάτων ραβδομύλωσης σε συνδυασμό με 0,2mg ως 0,8mg μονοθεραπείας με κεριβαστατίνη είναι υψηλότερα από αυτά με οποιαδήποτε άλλη στατίνη

Τα ποσοστά αναφοράς για 0,4 mg και 0,8 mg κεριβαστατίνης όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με γεμφιβροζίλη είναι πολύ υψηλότερα από εκείνα που παρατηρήθηκαν με ισοδύναμες δόσεις

σιμβαστατίνης και ατορβαστατίνης. Τα δεδομένα ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε ταυτόχρονα κεριβαστατίνη και κλοπιδογρέλη φανερώνουν ένα αυξημένο ποσοστό αναφοράς επιβεβαιωμένης ραβδομύλωσης.

Οι φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες που διεξήχθησαν στις ΗΠΑ και το Ηνωμένο Βασίλειο δεν αποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας με κεριβαστατίνη σε σύγκριση με τις άλλες στατίνες όταν χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία. Εντούτοις, υπήρξαν ανησυχίες σχετικά με τη μεθοδολογία από την οποία ήταν δύσκολο να προκύψουν συμπεράσματα για τον σχετικό κίνδυνο ανάμεσα στις στατίνες. Οι μελέτες στις ΗΠΑ επιβεβαιώνουν έναν αυξημένο κίνδυνο μυοπάθειας όταν η κεριβαστατίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με γεμφιβροζίλη.

Τα διαθέσιμα στοιχεία από τη μελέτη PRINCESS και από αυθόρμητες αναφορές υποδεικνύουν έντονα ότι ο κίνδυνος ραβδομύλωσης είναι αυξημένος όταν η κεριβαστατίνη και η κλοπιδογρέλη χορηγούνται ταυτόχρονα, και ότι αυτός ο αυξημένος κίνδυνος είναι πιθανό να οφείλεται σε μία αλληλεπίδραση ανάμεσα στις δύο αυτές ουσίες. Παρά το γεγονός ότι δεν διεξήχθησαν επίσημες μελέτες με υγιείς εθελοντές προκειμένου να επιβεβαιωθεί η φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση, δεν υπάρχει σήμερα λόγος να πιστεύει κανείς ότι αυτή αποτελεί μία πιθανή φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση. Επιπλέον, ο μηχανισμός μέσω του οποίου μπορεί να παρουσιαστεί η πιθανή αυτή αλληλεπίδραση παραμένει άγνωστος.

Είναι προφανές ότι οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην κεριβαστατίνη και τη γεμφιβροζίλη ή την κλοπιδογρέλη δεν θα μπορούσαν να προβλεφθούν βάσει των μέχρι τώρα γνωστών δεδομένων σχετικά με τον μεταβολισμό τους. Παρά την ακύρωση των αδειών της κεριβαστατίνης, η έλλειψη δεδομένου μηχανισμού μέσω του οποίου η κεριβαστατίνη επάγει ραβδομύλωση και αλληλεπιδρά με γεμφιβροζίλη και κλοπιδογρέλη έχει όντως σοβαρές συνέπειες για το ισοζύγιο κινδύνων και ωφελειών της κεριβαστατίνης.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η κεριβαστατίνη ελαττώνει αποτελεσματικά και ανάλογα με τη δόση, την ολική χοληστερόλη, τη χοληστερόλη LDL, τα τριγλυκερίδια και την απολιποπρωτεΐνη Β και αυξάνει τη χοληστερόλη HDL. Η ατορβαστατίνη και η σιμβαστατίνη μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικές στις υψηλότερες δόσεις που έχουν άδεια κυκλοφορίας. Αντίθετα με κάποιες από τις άλλες στατίνες, δεν υπάρχουν στοιχεία που να αποδεικνύουν την αποτελεσματικότητα της κεριβαστατίνης τόσο σε πρωτογενή όσο και σε δευτερογενή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, αλλά δεν υπάρχει λόγος να υποθέσουμε ότι δεν θα είχε όφελος.

Υπάρχουν πειστικές αποδείξεις ότι ο κίνδυνος ραβδομύλωσης με κεριβαστατίνη είναι δόσο-εξαρτώμενος. Η ανάλυση των δεδομένων αυθόρμητων αναφορών καταδεικνύει ότι ο κίνδυνος μυοτοξικότητας αυξάνεται ιδιαίτερα από τα 0,4 mg.

Η αξιολόγηση των αυθόρμητων αναφορών ανεπιθύμητων ενεργειών δείχνει ένα αυξημένο ποσοστό αναφοράς ραβδομύλωσης, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων κρουσμάτων, με κεριβαστατίνη σε σύγκριση με άλλες στατίνες. Το εύρημα αυτό διατηρείται ακόμη και όταν αποκλείονται αναφορές σχετικά με με φάρμακα που παρουσιάζουν αλληλεπιδράσεις.

Τα δεδομένα των φαρμακοεπιδημιολογικών μελετών δεν υποστηρίζουν αυξημένο κίνδυνο με μονοθεραπεία κεριβαστατίνης. Οι μελέτες αυτές, ωστόσο, επιβεβαιώνουν έναν αυξημένο κίνδυνο όταν γίνεται ταυτόχρονη συνταγογράφηση γεμφιβροζίλης.

Ο κίνδυνος ραβδομύλωσης όταν χρησιμοποιείται η κεριβαστατίνη σε συνδυασμό με γεμφιβροζίλη ή κλοπιδογρέλη είναι σημαντικά αυξημένος. Η έλλειψη προβλεψιμότητας πιθανών αλληλεπιδράσεων φαρμάκων με την κεριβαστατίνη έχει σημαντικές επιπτώσεις στο ισοζύγιο κινδύνων και ωφελειών. Δεδομένης της εμπειρίας στις ΗΠΑ, η αποφυγή ταυτόχρονης συνταγογράφησης με άλλα προϊόντα πιθανής αλληλεπίδρασης θεωρείται μη ρεαλιστική.

Κατά συνέπεια, η CPMP συμπέρανε ότι το ισοζύγιο στη σχέση κινδύνων και ωφελειών για την κεριβαστατίνη είναι αρνητικό υπό κανονικές συνθήκες χρήσης σε όλες τις προηγούμενες επιτρεπόμενες δόσεις.

## ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΦΑΙΡΕΣΗ ΤΗΣ/ΤΩΝ ΑΔΕΙΑΣ/ΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Παρά την πρόθεση των κατόχων της άδειας κυκλοφορίας να αποσύρουν όλες τις άδειες κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κεριβαστατίνη και έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης, η CPMP αποφάσισε να δώσει συνέχεια στην παραπομπή που έγινε σύμφωνα με το άρθρο 36 της οδηγίας 2001/83/EK καθώς υπήρχε ζήτημα δημόσιας υγείας προς συζήτηση.

- η επιτροπή συμφώνησε ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν κεριβαστατίνη είναι αποτελεσματικά στην αγωγή κατά της υπερλιπιδαιμίας, αλλά δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερη θεραπευτική ωφέλεια σε σχέση με άλλες συγκρίσιμες ενώσεις.

- η επιτροπή συμφώνησε ότι υπήρχαν ανησυχίες σχετικά με την εικόνα ασφαλείας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κεριβαστατίνη, και ιδιαίτερα ο κίνδυνος ραβδομυόλυσης.

- ο κίνδυνος ραβδομυόλυσης αυξάνεται κατά πολύ όταν η κεριβαστατίνη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με γεμφιβροζίλη ή κλοπιδογρέλη. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές δεν μπορούσαν να προβλεφθούν βάσει των γνωστών δεδομένων σχετικά με τον μεταβολισμό των φαρμάκων αυτών.

- η CPMP εκτίμησε ότι η έλλειψη προβλεψιμότητας πιθανών αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα και οι δυσκολίες στην πρόληψη της ταυτόχρονης συνταγογράφησης με άλλα προϊόντα με πιθανές αλληλεπιδράσεις αποτελεί έναν συνεχή κίνδυνο.

- η επιτροπή, βάσει των υπάρχοντων αποδεικτικών στοιχείων, εκτίμησε ότι η σχέση ωφέλειας/κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κεριβαστατίνη δεν είναι θετική.

- η CPMP εισηγήθηκε την αφαίρεση των αδειών κυκλοφορίας των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν κεριβαστατίνη και έχουν άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης (βλ. παράρτημα I), επειδή θεωρεί ότι αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα είναι επιβλαβή κάτω από κανονικές συνθήκες χρήσης.