

## **ANEXO I**

### **RELACIÓN DE NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS FARMACEUTICAS, DOSIS, VIA DE ADMINISTRACION, , PRESENTACIÓN Y TAMAÑOS DEL ENVASE EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

## ANEXO I

<u>Member State</u>	<u>Marketing Authorisation Holder</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis:</u>	<u>Forma farmacéutica:</u>	<u>Vía de administración:</u>	<u>Envase</u>	<u>Tamaño del envase</u>
AUSTRIA	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
AUSTRIA	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
AUSTRIA	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	30 sobres
AUSTRIA	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	30 sobres
AUSTRIA	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Liposterol	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	30 sobres

BÉLGICA	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
BÉLGICA	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
BÉLGICA	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
BÉLGICA	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
BÉLGICA	Fournier Pharma S.A. Rue des Trois Arbres, 16b B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
DINAMARCA	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	28 sobres

DINAMARCA	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	28 y 98 sobres
DINAMARCA	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	28 y 98 sobres
DINAMARCA	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	28 y 98 sobres
FINLANDIA	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
FINLANDIA	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
FINLANDIA	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres

FINLANDIA	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
FRANCIA	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 sobres 160 sobres (hospitalario)
FRANCIA	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28 y 30 sobres 50, 98, 100 y 160 sobres (hospitalario)
FRANCIA	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28 y 30 sobres 50, 98, 100 y 160 sobres (hospitalario)
FRANCIA	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28 y 30 sobres 50, 98, 100 y 160 sobres (hospitalario)

FRANCIA	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 sobres 160 sobres (hospitalario)
FRANCIA	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 sobres 160 sobres (hospitalario)
FRANCIA	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28 y 30 sobres 50, 98, 100 y 160 sobres (hospitalario)
FRANCIA	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28 y 30 sobres 50, 98, 100 y 160 sobres (hospitalario)
ALEMANIA	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)

ALEMANIA	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
ALEMANIA	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
ALEMANIA	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)
ALEMANIA	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
ALEMANIA	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
ALEMANIA	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
ALEMANIA	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)

ALEMANIA	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
ALEMANIA	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
ALEMANIA	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
ALEMANIA	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	20, 30, 50, 100 (OP) 20 (UM)
GRECIA	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 28, 30, 50, 98 y 100 sobres
GRECIA	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 28, 30, 50, 98 y 100 sobres
GRECIA	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 28, 30, 50, 98 y 100 sobres
GRECIA	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres



GRECIA	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blisters	14, 28, 30, 50, 98 y 100 sobres
GRECIA	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blisters	14, 28, 30, 50, 98 y 100 sobres
GRECIA	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blisters	14, 28, 30, 50, 98 y 100 sobres
GRECIA	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blisters	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
ISLANDIA	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blisters	28 y 98 sobres
ISLANDIA	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blisters	28 sobres
ISLANDIA	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blisters	98 sobres

ISLANDIA	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	28 y 98 sobres
IRLANDA	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
IRLANDA	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
IRLANDA	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
IRLANDA	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres

ITALIA	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 28 y 98 sobres
ITALIA	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 28 y 98 sobres
ITALIA	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 28 y 98 sobres
ITALIA	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
ITALIA	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 28 y 98 sobres
ITALIA	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 28 y 98 sobres
ITALIA	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 28 y 98 sobres
ITALIA	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres

ITALIA	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 28 y 98 sobres
ITALIA	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 28 y 98 sobres
ITALIA	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 28 y 98 sobres
ITALIA	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
LUXEMBURGO	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
LUXEMBURGO	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
LUXEMBURGO	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres

LUXEMBURGO	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
LUXEMBURGO	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
LUXEMBURGO	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
LUXEMBURGO	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
LUXEMBURGO	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98 y 100 sobres
PAÍSES BAJOS	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
PAÍSES BAJOS	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres

PAÍSES BAJOS	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
PAÍSES BAJOS	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
PORTUGAL	Fournier Farmacêutica Portugal Lda. PRT Avenida Eng. Duarte Pacheco Amoreiras P-1070 Lisboa	Cholstat	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
PORTUGAL	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14 y 28 sobres
PORTUGAL	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 28 y 56 sobres
PORTUGAL	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 28 y 56 sobres
PORTUGAL	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres

ESPAÑA	Química Farmacéutica Bayer S.A. c/ Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	28 sobres
ESPAÑA	Química Farmacéutica Bayer S.A. c/ Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	28 sobres
ESPAÑA	Química Farmacéutica Bayer S.A. c/ Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	28 sobres
ESPAÑA	Química Farmacéutica Bayer S.A. c/ Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	28 sobres
ESPAÑA	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	28 sobres
ESPAÑA	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	28 sobres
ESPAÑA	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	28 sobres

ESPAÑA	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	28 sobres
SUECIA	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
SUECIA	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
SUECIA	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
SUECIA	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
REINO UNIDO	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres



REINO UNIDO	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
REINO UNIDO	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
REINO UNIDO	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
REINO UNIDO	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
REINO UNIDO	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres

REINO UNIDO	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
REINO UNIDO	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
REINO UNIDO	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
REINO UNIDO	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
REINO UNIDO	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres

REINO UNIDO	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
REINO UNIDO	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,1 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
REINO UNIDO	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,2 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
REINO UNIDO	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,3 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres
REINO UNIDO	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,4 mg	Comprimido con cubierta pelicular	Vía oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 y 160 sobres

**ANEXO II**  
**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y FUNDAMENTO DE LA REVOCACIÓN**  
**PRESENTADAS POR LA EMEA**

## CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

### RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LAS ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN CERIVASTATINA AUTORIZADAS CON ARREGLO AL PROCEDIMIENTO DE RECONOCIMIENTO MUTUO.

La cerivastatina (Lipobay) es un inhibidor de la HMG CoA reductasa autorizado en Europa con arreglo al procedimiento de reconocimiento mutuo en dosis de entre 0,1 y 0,4 mg para el tratamiento de la hiperlipidemia. La información sobre el producto contiene advertencias referentes al riesgo de miopatías, incluyendo rabdomiolisis, así como las advertencias acerca de la interacción con gemfibrozil se incluyó en información sobre el producto cuando Lipobay se autorizó en Estados Unidos en 1999. En el documento relativo a la información sobre el producto redactado en Estados Unidos en 1999 se añadió una contraindicación específica referente a la administración simultánea con gemfibrozil. Cuando se estaba considerando la actualización válida para toda Europa de la información sobre el producto de Lipobay (variación de Tipo II), las autoridades españolas expresaron su preocupación por la notificación de varios casos mortales de rabdomiolisis asociados a Lipobay en España. Se temía un posible aumento del riesgo de rabdomiolisis asociado al uso de cerivastatina, particularmente cuando ésta se administraba conjuntamente con gemfibrozilo. Tras una serie de conversaciones entre Gran Bretaña como Estado miembro de referencia para Lipobay, España y Bayer como titular de la autorización de comercialización, se adoptó una restricción urgente de seguridad con fecha 25/26 de junio. Los cambios efectuados en el Resumen de las Características del Producto (SPC) consistieron en incluir una contraindicación referente a la administración simultánea de cerivastatina y gemfibrozilo, limitación de la dosis máxima a 0,4 mg e insistencia en la importancia de ajustar la dosis.

El 8 de agosto de 2001, Bayer anunció la suspensión voluntaria de la comercialización y distribución de cerivastatina en los mercados de Europa y Estados Unidos, pendiente de una nueva evaluación del riesgo de rabdomiolisis asociado a su empleo.

El 19 de septiembre de 2001, Portugal informó a la EMEA de un procedimiento de arbitraje bajo el Artículo 15a de la Directiva 75/319/CEE (ahora Artículo 36 de la Directiva 2001/83/CE) relativo a todas las especialidades farmacéuticas que contienen cerivastatina autorizadas por el procedimiento de reconocimiento mutuo. Portugal solicitó que se realizara una evaluación completa de la relación riesgo-beneficio de la cerivastatina, por temor a un posible aumento del riesgo de rabdomiolisis.

## ANÁLISIS DE LA EFICACIA

El CPMP analizó la eficacia de las especialidades farmacéuticas que contienen cerivastatina basándose en los informes de evaluación del ponente y el ponente adjunto y en los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización, cuyos aspectos más importantes se resumen a continuación.

### Análisis global de la eficacia basado en ensayos clínicos

El análisis se efectuó a partir de 19 estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo u otro compuesto activo, realizados entre el verano de 1992 y el verano de 2000. En dichos estudios participaron 7.568 pacientes, la mayoría de ellos con hipercolesterolemia esencial, aunque algunos de los pacientes reclutados presentaban hiperlipidemia mixta e hipertrigliceridemia.

En la Tabla 1 se muestran los cambios observados en los parámetros lipídicos a las 8 semanas. La reducción del colesterol LDL con todas las dosis de cerivastatina fue significativamente diferente de la observada con placebo ( $p < 0,0001$ ) y varió entre  $-22,7\%$  (0,1 mg) y  $-41,9\%$  (0,8 mg) después de 8 semanas de tratamiento. La diferencia entre todas las dosis de cerivastatina también fue significativa ( $p < 0,01$ ). Los efectos sobre el C-LDL, aunque se mantuvieron, fueron ligeramente menores después de 52 semanas.

Tabla 1: Cambios en los parámetros lipídicos al cabo de 8 semanas. Población por intención de tratar, medias LS ajustadas

Grupo de tratamiento	LDL-C	TC	TG	HDL-C	Apo B
Placebo	-0,2%	+0,6%	+2,9%	+1,1%	+2,2%
Cerivastatina 0,1 mg	-22,7%	-15,8%	-7,2%	+4,7%	-16,4%
Cerivastatina 0,2 mg	-28,1%	-19,9%	-10,6%	+5,4%	-19,8%
Cerivastatina 0,3 mg	-32,2%	-23,1%	-14,7%	+6,8%	-24,4%
Cerivastatina 0,4 mg	-35,1%	-25,0%	-15,0%	+7,4%	-26,0%
Cerivastatina 0,8 mg	-41,9%	-29,8%	-18,7%	+8,4%	-31,0%

### Eficacia comparativa de las estatinas

Los datos publicados sobre la eficacia comparativa de las estatinas indican un modelo similar en términos de reducción del colesterol LDL, como puede observarse en la Tabla 2. Con dosis de 10 mg de simvastatina, 20 mg de lovastatina o pravastatina, 40 mg de fluvastatina o 0,2 mg de cerivastatina se observó un descenso del colesterol LDL del 27%. Esto es compatible con el análisis que el titular de la autorización de comercialización realizó de los datos procedentes de ensayos clínicos publicados.

Tabla 2: Eficacia comparativa de las seis estatinas actualmente disponibles sobre los lípidos y lipoproteínas en pacientes sin hipertrigliceridemia (adaptado de Maron y cols., Circulation 2000;101:207-213)

Dosis equipotente de estatina (mg)						Variación en los niveles de lípidos y lipoproteínas			
Atorva	Simva	Lova	Prava	Fluva	Ceriva	CT	C-LDL	C-HDL	Trigs
----	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%

El análisis de los datos originales suministrados por el titular de la autorización de comercialización planteó varias dudas, respecto a las cuales el CPMP solicitó información adicional. Los datos adicionales sugieren que la cerivastatina en dosis de 0,4 mg exhibe una eficacia reductora del colesterol similar a las dosis de 10 mg de atorvastatina, 20 mg de simvastatina o 40 mg de pravastatina.

### Estudios de prevención primaria y secundaria

Los estudios clínicos a gran escala efectuados con lovastatina, pravastatina y simvastatina han demostrado el efecto beneficioso de las estatinas en la prevención primaria y secundaria de las cardiopatías, así como en la prevención a largo plazo. No se dispone de datos similares referentes a la cerivastatina.

## CONCLUSIONES DEL CPMP SOBRE LA EFICACIA

La cerivastatina reduce eficazmente y de forma proporcional a la dosis (0,1-0,8 mg/día) los niveles de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos y aumenta los niveles de colesterol HDL. Según la documentación remitida, la dosis diaria de 0,4 mg, correspondiente a la dosis máxima autorizada en virtud del procedimiento de Reconocimiento Mutuo, posee una eficacia de reducción del colesterol de orden similar a las dosis de 10 mg/día de atorvastatina, 20 mg/día de simvastatina o 40 mg/día de pravastatina. Los datos sugieren que las dosis más altas autorizadas de atorvastatina o simvastatina podrían conseguir una eficacia superior. No se han realizado estudios sobre la eficacia de la cerivastatina en la prevención primaria o secundaria de las cardiopatías isquémicas. Sin embargo, no

existen motivos para creer que los efectos beneficiosos observados tras el tratamiento con otras estatinas no se extiendan también a la cerivastatina

## **ANÁLISIS DE LA SEGURIDAD**

El CPMP analizó la seguridad de las especialidades farmacéuticas que contienen cerivastatina basándose en los informes de evaluación del ponente y el ponente adjunto y los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización. Seguidamente se resumen los aspectos más importantes.

Las reacciones adversas asociadas al tratamiento con estatinas que se han notificado con más frecuencia consisten en trastornos gastrointestinales, cefalea, mialgia, dispepsia, alteraciones del sistema nervioso central y alteraciones del sueño. Las reacciones clínicas adversas más graves son la hepatotoxicidad y las miopatías, entre ellas la rhabdomiolisis.

### **Datos preclínicos**

Los datos toxicológicos confirmaron la miotoxicidad de la cerivastatina.

### **Datos farmacocinéticos**

La cerivastatina se absorbe rápida y completamente (98%) en el tracto gastrointestinal y alcanza sus concentraciones máximas a las 2-3 horas de ser administrada, con un descenso monoexponencial a partir de entonces. La farmacocinética de la cerivastatina es lineal: La concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) y el área bajo la curva (AUC) aumentan de forma proporcional en el rango de dosis de 0,05 a 0,8 mg. La biodisponibilidad de la cerivastatina (60%) es superior a las demás estatinas.

El aclaramiento de la cerivastatina se produce exclusivamente a través del metabolismo hepático. Las dos vías principales de aclaramiento están representadas por los metabolitos M-1 (desmetilados) y el metabolito M-23 (hidroxilado), estando la formación del metabolito M-1 catalizada por los citocromos P450 CYP2C8 y CYP3A4 y la del metabolito M-23 sólo por CYP2C8. Existe un tercer metabolito de menor importancia (M-24), no detectable en el plasma humano. Los tres metabolitos son inhibidores activos de la HMG CoA reductasa, con una potencia similar a la del fármaco original. Alrededor del 70% de la dosis administrada se excreta por las heces en forma de metabolitos y el 30% restante es eliminado por la orina.

### **Efectos farmacocinéticos de las interacciones**

Las dosis máximas de eritromicina e itraconazol, dos inhibidores potentes de CYP3A4, aumentaron las concentraciones de cerivastatina en hasta un 50%, sin efecto alguno en los parámetros de seguridad o tolerancia en los estudios de interacción. Ahora bien, no se han investigado con detalle ni la posible interacción entre la cerivastatina y los inhibidores de CYP2C8 ni los efectos de los agentes inductores de la enzima CYP en la biodisponibilidad de la cerivastatina.

En mayo de 2001, el titular de la autorización de comercialización investigó una posible interacción farmacocinética con gemfibrozilo en un estudio transversal aleatorizado de dos ramas cuya finalidad era evaluar la influencia de un tratamiento previo o simultáneo durante 3 días con 600 mg de gemfibrozilo administrado dos veces al día, en la farmacocinética de una dosis oral única de 0,2 mg de cerivastatina. El cociente entre la AUC del tratamiento combinado y la AUC de la monoterapia fue de 4,22 (3,48 – 5,12). El cociente entre ambas  $C_{max}$  fue de 1,82 (1,52-2,17). Además, los perfiles individuales de concentración plasmática / tiempo indicaron una exposición sistémica prolongada y una alteración de la vida media de eliminación, lo que demostraba una importante interacción entre ambos fármacos.

### **Datos derivados de los ensayos clínicos**

El titular de la autorización de comercialización presentó un análisis conjunto de 19 estudios realizados entre el verano de 1992 y el verano de 2000. Todos los estudios eran aleatorizados, doble ciegos, con al menos un grupo de control y una duración mínima de 8 semanas. Seis de esos estudios

(3.506 pacientes) tuvieron extensiones de larga duración (48-100 semanas) y, como tales, constituyeron una población idónea para evaluar la seguridad “a largo plazo”. Los datos sobre la seguridad a corto plazo se compararon con el conjunto de los datos obtenidos en los grupos que recibieron placebo, mientras que la seguridad a largo plazo se comparó con los datos agregados de un grupo de pacientes que recibieron tratamientos diversos con lovastatina, simvastatina, fluvastatina y pravastatina.

Como puede verse en la Tabla 3, tras un tratamiento de corta duración se produjo una elevación de la CPK >10 x LSN similar en los pacientes tratados con dosis de cerivastatina comprendidas entre 0,2 mg y 0,4 mg, multiplicándose por 7 ese incremento en los pacientes que recibieron la dosis de 0,8 mg.

Tabla 3: Elevación de los niveles de CPK con el tratamiento “de corta duración” (niveles basales normales y bajos)

Grado de incremento	Cerivastatina					Placebo
	0,1 mg	0,2 mg	0,3 mg	0,4 mg	0,8 mg	
> 1 x LSN	13,2%	12,9%	15,9%	16,4%	24,6%	10,4%
> 3 x LSN	0,9%	1,0%	1,2%	1,7%	3,8%	1,0%
> 5 x LSN	0,1%	0,5%	0,3%	0,8%	2,3%	0,6%
>10 x LSN	0,0%	0,2%	0,2%	0,2%	1,4%	0,2%

Según los análisis a corto y largo plazo, los órganos y sistemas más afectados fueron el organismo en general, el aparato digestivo y el aparato respiratorio. En comparación con la cerivastatina, las otras estatinas mostraron incidencias similares de acontecimientos adversos en la mayor parte de los órganos y sistemas. En cuanto a los acontecimientos que podrían indicar una lesión muscular relacionada con el fármaco (elevación de la CPK, mialgia, dolores de las piernas, artralgias), la incidencia de los mismos fue mayor con la dosis de 0,8 mg de cerivastatina que con las dosis más bajas de este compuesto y con las otras estatinas. En lo que se refiere a la elevación de la CPK, la incidencia observada con la dosis de 0,8 mg es unas dos veces mayor que con las restantes estatinas. Lo mismo puede decirse de otros acontecimientos adversos que obligaron a interrumpir el tratamiento.

Tabla 4: Elevación de los niveles de CPK con el tratamiento de larga duración (niveles basales normales y bajos)

Grado de incremento	Cerivastatina					Otras estatinas
	0,1 mg	0,2 mg	0,3 mg	0,4 mg	0,8 mg	
> 1 x LSN	29,8%	25,8%	30,9%	30,6%	39,2%	27,0%
> 3 x LSN	2,2%	2,6%	2,4%	3,9%	58,8%	2,6%
> 5 x LSN	0,2%	1,0%	0,9%	2,1%	3,5%	1,1%
>10 x LSN	0,0%	0,3%	0,4%	0,6%	2,0%	0,3%

Como puede verse en la tabla 4, el porcentaje de pacientes que experimentaron elevaciones de la CPK >10 x LSN tras el tratamiento de larga duración con dosis de cerivastatina comprendidas entre 0,1 y 0,3 mg es similar al observado con otras estatinas. La proporción aumenta ligeramente con la dosis de 0,4 mg de cerivastatina (unas 2 veces), mientras que se multiplica por casi 7 en los pacientes tratados con la dosis de 0,8 mg. Cuando el análisis se hace según la edad y el sexo, puede constatarse que el mayor porcentaje de elevación de la CPK >5 x LSN corresponde a las mujeres de edad avanzada (≥ 65 años), lo que indicaría un posible grupo de riesgo.

Las incidencias globales de todos los acontecimientos adversos revelan un incremento proporcional a la dosis en los estudios de corta duración. Este incremento es menos pronunciado en los estudios a largo plazo, no pudiendo encontrarse en ellos diferencia alguna entre las dosis de 0,4 mg y 0,8 mg de cerivastatina. Esto podría deberse al escaso número de estudios realizados con la dosis más alta. Lo



mismo puede decirse de los acontecimientos adversos graves y los acontecimientos que obligaron a suspender el tratamiento.

La incidencia de acontecimientos adversos indicativos de una lesión muscular inducida por el fármaco (elevación de los niveles de CPK, mialgia, artralgia y dolores en las piernas) es claramente mayor con la dosis de 0,8 mg de cerivastatina que con las dosis más bajas de ésta o con otras estatinas. En cuanto a las dosis de cerivastatina  $\leq 0,4$  mg en tratamientos de corta duración, el porcentaje de pacientes con elevación de la CPK  $>10 \times$  LSN fue similar en todas las dosis y comparable con placebo. Ahora bien, los datos a largo plazo revelan un discreto aumento (unas 2 veces) con la dosis de 0,4 mg de cerivastatina, en comparación con dosis más bajas o con otras estatinas. Durante el tratamiento de larga duración, la incidencia de CPK  $>10 \times$  LSN con la dosis de 0,8 mg de cerivastatina fue unas 3 veces mayor que con la dosis de 0,4 mg de este fármaco y 7 veces superior al medido con otras estatinas. En ninguno de los grupos de tratamiento se notificaron casos de rabdomiolisis. Esta ausencia no puede resultar sorprendente, dado que la población estudiada estuvo probablemente muy bien seleccionada y cuidadosamente monitorizada.

### Datos comparativos sobre la seguridad procedentes de estudios publicados

El titular de la autorización de comercialización realizó una búsqueda bibliográfica sobre la seguridad de las estatinas y de las combinaciones estatina-fibrato. En las Tablas 5 y 6 se indica la incidencia de rabdomiolisis (confirmada y no confirmada), elevación de AST/ALT, acontecimientos adversos que obligaran a suspender el tratamiento y acontecimientos adversos graves (AAG) con las dosis de 0,4 y 0,8 mg de cerivastatina y con dosis equipotentes de otras estatinas.

Tabla 5: Incidencia de rabdomiolisis (confirmada (C) y no confirmada (NC)), elevación de AST/ALT y acontecimientos adversos graves (AAG) con cerivastatina 0,4 mg y dosis equipotentes de otras estatinas.

Dosis (mg/día)	Incidencia (%)				
	Rabdo (C)	Rabdo (NC)	ALT/AST $>3 \times$ LSN	Suspensión por AA	AAG
Cerivastatina 0,4 mg	0,08	1,67	0,24	0,99	0,79
Atorvastatina 10 mg	0,04	0,52	0,24	2,05	0,76
Simvastatina 20 mg	0	2,08	0,41	0,78	0,20
Lovastatina 40 mg	0,04	1,24	0,65	9,81	5,35
Fluvastatina 80 mg	0	0,77	0	5,45	2,7
Pravastatina 40 mg	0	2,29	1,23	2,11	5,25

Tabla 6: Incidencia de rabdomiolisis (confirmada (C) y no confirmada (NC)), elevación de AST/ALT y acontecimientos adversos graves (AAG) con cerivastatina 0,8 mg y dosis equipotentes de otras estatinas.

Dosis (mg/día)	Incidencia (%)				
	Rabdo (C)	Rabdo (NC)	ALT/AST $>3 \times$ LSN	Suspensión por AA	AAG
Cerivastatina 0,8 mg	0,37	1,21	0,44	1,14	0,57
Atorvastatina 20 mg	0	1,69	0,22	0,90	1,41
Simvastatina 40 mg	0,02	1,22	0,64	2,62	1,48
Lovastatina 80 mg	0,09	1,43	0,89	4,16	5,91
Pravastatina 80 mg*	0	0,62	1,0	1,0	0

\*No autorizado en la UE.

Estos datos sugieren que la incidencia de rabdomiolisis confirmada con las dosis de 0,4 mg y 0,8 mg de cerivastatina según los estudios publicados es mayor que con otras estatinas. Ahora bien, no puede decirse lo mismo de la incidencia de casos no confirmados que, en conjunto, es comparable a la obtenida con las otras estatinas. En cuanto a la combinación estatina-fibrato, los datos no sugieren incremento alguno de la incidencia de rabdomiolisis (confirmada o no confirmada) asociada a las combinaciones de cualquier estatina con cualquier fibrato.

La incidencia de acontecimientos adversos graves con cerivastatina 0,4 mg es similar a la observada con atorvastatina, pero ligeramente superior a la observada con simvastatina y considerablemente inferior a la observada con lovastatina en dosis equipotentes. Sin embargo, con 0,8 mg de cerivastatina la incidencia es inferior a la de cualquiera de las estatinas restantes, si bien los datos son muy limitados.

No se notificó ningún fallecimiento entre los pacientes tratados con cerivastatina. Este dato puede compararse con las 113 (1,4%), 106 (0,6%) y 5 (0,05%) muertes de pacientes tratados con lovastatina, simvastatina y atorvastatina, respectivamente.

En conjunto, los datos sugieren que la incidencia de rabdomiolisis confirmada, aunque no así la de rabdomiolisis no confirmada, es mayor con cerivastatina que con las otras estatinas. El titular de la autorización de comercialización comenta que la sospecha de rabdomiolisis (confirmada y no confirmada) es el peor escenario posible. Sin embargo, la mialgia, un síntoma notificado a menudo, se clasificó como rabdomiolisis no confirmada salvo en los casos en que se presentó junto a una CPK >10 x LSN, a indicadores de insuficiencia renal o a la necesidad de hospitalización. Semejante decisión habría diluido cualquier aumento de la incidencia de rabdomiolisis no confirmada asociado a la cerivastatina. Por lo tanto, la comparación más adecuada sería con la rabdomiolisis confirmada. Conviene señalar que estas suposiciones se basan en un número de casos muy pequeño.

## **Datos sobre el producto comercializado**

### **Datos sobre la exposición**

Los datos sugieren que el uso de cerivastatin es mucho menos frecuente que el de las otras estatinas.

### **Notificación espontánea de casos**

Hasta el 8 de agosto de 2001, la división mundial de seguridad de los medicamentos de Bayer había recibido un total de 5.667 notificaciones relativas a 11.637 presuntas reacciones adversas asociadas con el uso de cerivastatina. La mayor parte de las reacciones notificadas (78%) afectaban a los siguientes órganos y aparatos según COSTART: musculoesquelético (3.417; 29%), organismo en conjunto (1.814; 16%), digestivo (1.663; 14%), metabólico y nutricional (1.354; 12%), nervioso (914; 8%) y urogenital (768; 7%). En cuanto a las reacciones adversas a medicamento graves, el 55% afectó a los sistemas musculoesquelético, urogenital, metabólico y nutricional y reflejan los casos notificados de rabdomiolisis.

### Rabdomiolisis

Se notificaron 1.302 (23%) casos de rabdomiolisis confirmada y 1.603 (28%) casos de rabdomiolisis no confirmada. Por lo tanto, el 51% de todos los casos notificados espontáneamente corresponden a una "presunta" rabdomiolisis.

Las tasas de notificación de rabdomiolisis asociadas a dosis diarias de 0.4 mg de cerivastatin en monoterapia es mayor en comparación con las dosis más bajas de cerivastatin. Las tasas de notificación correspondientes a la dosis diaria de 0,8 mg exceden considerablemente las de la dosis de 0,4 mg y dosis más bajas.

Cuando la cerivastatina se administró en combinación con fibratos (sobre todo con gemfibrozilo), la tasa de notificación aumentó considerablemente con dosis crecientes, aunque dependiendo de la región. En cuanto a la monoterapia, las tasas de notificación correspondientes a las dosis de 0,4 mg de cerivastatin son mayores que las de las dosis más bajas.

Una búsqueda en la base de datos del sistema de notificación de acontecimientos adversos (*Adverse Event Reporting System*, AERS) de la FDA permitió encontrar 6.489 casos notificados de rbdomiolisis asociada al uso de estatinas en todo el mundo hasta finales del 2000. Las tasas de notificación de casos confirmados y presuntos casos de rbdomiolisis asociada a la monoterapia con cerivastatina son superiores a las de otras estatinas.

La base de datos de la OMS contiene 546 informes de rbdomiolisis asociada al uso de cerivastatina. La tasa de notificación de rbdomiolisis con cerivastatina es mayor que con otras estatinas y, contrariamente a lo esperado, ha aumentado a lo largo del tiempo. De los 546 casos notificados de rbdomiolisis asociada a cerivastatina, 302 (55%) se produjeron durante el tratamiento simultáneo con gemfibrozilo. La desproporción entre la tasa de notificación con el tratamiento combinado en comparación con la proporción de prescripciones sugiere una interacción potente entre los dos fármacos que determina un aumento del riesgo de rbdomiolisis. La interacción entre cerivastatina y gemfibrozilo parece aumentar también el riesgo de insuficiencia renal, miositis, miopatía y muerte.

Los datos sobre el uso de gemfibrozilo en combinación con otras estatinas sugieren igualmente un aumento del riesgo, si bien la desproporción entre la tasa de notificación de casos con el tratamiento combinado en comparación con la proporción de prescripciones es considerablemente inferior a la observada con cerivastatina.

Con la prescripción simultánea de clopidogrel se observa un riesgo desproporcionado similar. De las 45 notificaciones de reacciones adversas asociadas a la administración concomitante de ambos fármacos, 20 (44%) correspondieron a rbdomiolisis.

#### Casos mortales

Los casos confirmados de rbdomiolisis se asociaron a una tasa de mortalidad del 7,6%. Desde que el producto empezó a comercializarse hasta finales de septiembre de 2001, Bayer recibió 99 notificaciones de casos mortales. Casi todos ellos ocurrieron en Estados Unidos (62,63%), aunque hubo 21 casos (21,2%) en la Unión Europea y algunos otros en Japón y el resto del mundo. La mayor parte de los casos mortales notificados se produjeron en 2001 (70,51%). Pese a las contraindicaciones aprobadas en Estados Unidos en 1999, los médicos siguieron prescribiendo gemfibrozilo conjuntamente con cerivastatina

La rbdomiolisis fue la causa probable de mortalidad en el 52% de los casos, una causa posible en el 33,7% y no estuvo relacionada con la mortalidad en el 14,3% (ausencia de relación temporal, otras etiologías). No se apreciaron diferencias según el sexo y la edad media de los pacientes fallecidos fue de 70,9 años. De los casos mortales, el 36,4% recibía tratamiento simultáneo con gemfibrozilo y el 17,75%, con clopidogrel. Conviene señalar que la principal causa declarada de mortalidad en los pacientes tratados con cerivastatina fue la rbdomiolisis, mientras que con las demás estatinas fue la insuficiencia hepática. La tasa de notificación de insuficiencia hepática mortal con cerivastatina fue 2-6 veces menor que con las otras estatinas. La cerivastatina se asocia a una mayor tasa de notificación de rbdomiolisis mortal en comparación con la atorvastatina y el uso de cerivastatina en combinación con gemfibrozilo aumenta la tasa de notificación de rbdomiolisis mortal incluso con las dosis más pequeñas de cerivastatina.

### Estudios posteriores a la comercialización

Entre 1998 y 1999 se realizaron en Alemania varios estudios observacionales posteriores a la comercialización. En total, 43.366 pacientes hipercolesterolémicos fueron tratados con cerivastatina. La duración media del período de observación fue de 10 semanas. Las dosis iniciales fueron de 0,1 mg/día (15%), 0,2 mg/día (56,7%) y 0,3 mg/día (26,3%), con ajustes de dosis a la alza y a la baja. El 32% de los pacientes había recibido alguna otra medicación hipolipemiente con anterioridad, consistente en una estatina en el 15% de ellos.

Ciento setenta y dos pacientes (0,4%) de esta población experimentaron al menos un efecto adverso indicativo de miopatía (elevación de la CPK, miopatía, miositis, mialgia, miastenia, artralgia). No se observaron casos de rhabdomiolisis. La frecuencia de estos acontecimientos adversos no parece ser proporcional a la dosis. En los pacientes previamente tratados con una estatina, la incidencia de estos acontecimientos adversos fue el doble que en los grupos restantes (0,75% frente a 0,35%). Esta incidencia fue también mayor en pacientes que recibían simultáneamente otros agentes hipolipemiantes, en comparación con aquellos que no recibieron ese tipo de medicación (0,58% frente a 0,39%).

Dos otros estudios posteriores a la comercialización se realizaron en Alemania. Los resultados para dichos estudios no se han publicado todavía.

### Estudios farmacoepidemiológicos

#### Pacificare

Se realizaron varios estudios farmacoepidemiológicos utilizando la base de datos de reclamaciones Pacificare. En el primero, se hizo un seguimiento de los pacientes durante los 180 días siguientes a la prescripción de una estatina para identificar cualquier posible aparición de una miopatía que cumpliera la definición de caso. Otro requisito fue que los casos se produjeran en los 30 días siguientes a la prescripción de una estatina y que obligaran a suspender o cambiar el tratamiento con la estatina una vez diagnosticados.

En el primer estudio, efectuado en una cohorte de 133.454 sujetos, se encontraron 394 casos de miopatía que cumplían la definición del estudio. En la Tabla 7 se indican los riesgos brutos absolutos según la última estatina administrada antes del diagnóstico y la *odds ratio* ajustada para la miopatía con la última estatina administrada (con o sin gemfibrozilo), en comparación con una cerivastatina no simultánea. Las tasas brutas absolutas fueron similares en toda esta clase de fármacos. La *odds ratio* ajustada para la miopatía con la última estatina administrada (con o sin gemfibrozilo) no fue significativa en comparación con la cerivastatina no simultánea. Los casos de miopatía no fueron, en general, graves.

El análisis de regresión logística del riesgo de miopatía asociado al uso simultáneo de cerivastatina y gemfibrozilo, comparado con cerivastatina en monoterapia (con ajustes para tener en cuenta la edad, el género, la presencia de diabetes, el cambio de tratamiento y la dosis) dio una *odds ratio* ajustada de 25,5, con un intervalo de confianza del 95% de 12,9 a 50,3. Otras estatinas, administradas en combinación con gemfibrozilo, no se asociaron a un mayor riesgo de miopatía en comparación con la monoterapia.

Tabla 7: Resultados del estudio 1

Última estatina antes del diagnóstico del caso	Riesgos absolutos de miopatía % (N.º expuestos)	Odds ratio ajustada* para la miopatía con la última estatina (con o sin gemfibrozilo) en comparación con cerivastatina no simultánea
Simvastatina	0,2% (5.279)	0,8 (0,4-1,7)
Cerivastatina	0,3% (12.340)	Referencia
Fluvastatina	0,3% (31.941)	1,3 (0,8-2,0)
Atorvastatina	0,4% (29.916)	1,6 (1,0-2,5)

Lovastatina	0,3% (809)	1,0 (0,2-4,3)
Pravastatina	0,2% (53.169)	1,1 (0,7-1,8)

\* Con ajustes para la edad, el género, la presencia de diabetes y el cambio de tratamiento y la dosis.

El estudio 2 fue una extensión del primero y abarcó los mismos períodos de tiempo con periodo adicional de 18 meses. Los resultados sugirieron que la cerivastatina se asociaba al menor riesgo de miopatía, mientras que la fluvastatina se asociaba al mayor riesgo. Una posible explicación del incremento de riesgo de miopatía asociado a esta última fue que en este grupo se había hecho un mayor uso de eritromicina y antimicóticos azólicos.

En el estudio 3 se investigaron los problemas de mortalidad, hospitalizaciones relacionadas con miopatía y la omisión del diagnóstico de rabdomiolisis. De los resultados preliminares se dedujo que el riesgo global de miopatía era del 0,4% y que la tasa de hospitalizaciones por miopatía asociada a monoterapia con cerivastatina no era mayor que con otras estatinas. El riesgo de miopatía aumentó 8 veces cuando la cerivastatina se administró junto a gemfibrozilo, en comparación con su uso en monoterapia.

Todos estos estudios investigaron la misma población de pacientes en grado variable y, por tanto, no pueden considerarse independientes.

#### Base de datos GPRD

En el estudio se investigó una cohorte basada en la población de pacientes con un primer diagnóstico de hiperlipidemia y/o a los que se les había recetado un agente hipolipemiente. Se identificaron todos los casos adquiridos en la comunidad de insuficiencia renal, miotoxicidad, insuficiencia hepática fulminante y muerte.

La cohorte constaba de 68.374 pacientes con un primer diagnóstico de hiperlipidemia. De ellos, 23.707 no recibieron tratamiento durante algún tiempo durante el seguimiento, 23.343 recibieron tratamiento con una estatina, 2.283 fueron tratados con un fibrato y 900 recibieron una estatina y un fibrato. Se notificaron 2.053 casos de síntomas musculares, pero en ningún paciente se encontraron unos niveles de creatina quinasa superiores a 1000 U/l.

Se identificaron 16 pacientes como casos posibles o probables de insuficiencia renal adquirida. La incidencia global de ésta en el grupo de las estatinas fue de 1,6 por 10.000 pacientes año, con una incidencia de 0 por 10.000 pacientes año en el grupo de la cerivastatina. En el grupo del tratamiento combinado con fibrato y estatina, la tasa fue de 27,2 por 10.000 pacientes año. Durante el período de seguimiento no se registró ningún caso de insuficiencia hepática fulminante.

Se produjeron un total de 992 fallecimientos por todas las causas. Las tasas brutas de mortalidad fueron de 8,3 por 1.000 personas-año con cerivastatina, 7,9 con atorvastatina, 10 con simvastatina, 10,8 con pravastatina y 11,9 con fluvastatina, en comparación con las cifras de 6,3 correspondiente a los fibratos y 4,2 correspondiente al grupo no tratado.

#### Mediplus

Esta base de datos británica se examinó para localizar casos diagnosticados por primera vez de miopatía, miositis o insuficiencia renal después de la prescripción de alguna estatina. El mismo análisis se repitió para los pacientes que no habían cambiado de estatina. Aparentemente no hubo muchas diferencias entre las distintas estatinas en términos del riesgo bruto absoluto de miopatía/insuficiencia renal.

#### **Datos adicionales**

El análisis de los datos originales suministrados por el titular de la autorización de comercialización planteó una serie de cuestiones que obligaron al CPMP a solicitar información adicional. En consecuencia, el CPMP aprobó una lista de cuestiones pendientes en diciembre de 2001.

## **Interacción entre cerivastatina y clopidogrel**

### Estudios in vitro

Se realizó una investigación de la posible interacción farmacocinética entre clopidogrel y cerivastatina en microsomas hepáticos humanos. Los resultados sugieren que cualquier eventual interacción farmacocinética no se debería a la inhibición del metabolismo de la cerivastatina mediado por CYP450.

### Datos del ensayo clínico

El estudio Princess se diseñó para determinar si el tratamiento agudo precoz con cerivastatina después de un infarto de miocardio podía reducir la incidencia de mortalidad y morbilidad cardiovasculares. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con 0,4 mg del fármaco o a placebo con posibilidad de ajustar la dosis hasta un máximo de 0,8 mg,. Este estudio se interrumpió tras la suspensión de la comercialización y distribución de la cerivastatina.

### Datos de las notificaciones espontáneas

Un nuevo análisis de las notificaciones espontáneas hechas al titular de la autorización de comercialización hasta el 30 de septiembre de 2001 permitió identificar 1.579 casos confirmados de rabdomiolisis en un total de 7.620 informes. En 576 (36,5%) casos se habían prescrito simultáneamente gemfibrozilo u otros fibratos, y en 246 (15,6%) clopidogrel. Seis casos habían recibido tratamiento simultáneo con gemfibrozil y clopidogrel. La mayor parte (85%) de los casos de rabdomiolisis descritos en asociación con el uso concomitante de clopidogrel se produjeron en pacientes tratados con dosis de 0,4 ó 0,8 mg de cerivastatina. Diecisiete casos tuvieron un desenlace fatal (17,2% de todos los casos mortales).

Se observa un incremento de la tasa de notificación de rabdomiolisis cuando la cerivastatina se prescribe en dosis de 0,4 mg o superiores junto con clopidogrel, en comparación con la monoterapia. Con dosis de cerivastatina de 0,8 mg, las tasas de notificación son similares a las observadas con la administración simultánea de gemfibrozilo.

Existen numerosas evidencias clínicas de una interacción entre clopidogrel y cerivastatina produciendo un aumento de las concentraciones plasmáticas de la segunda y el mayor riesgo de rabdomiolisis. Según los datos *in vitro*, el mecanismo de esta interacción no parece deberse a la inhibición del metabolismo mediado por CYP450, si bien se desconoce el mecanismo exacto. Lo que conocemos del metabolismo de la cerivastatina no permite prever la interacción ni con el gemfibrozilo ni con el clopidogrel. La ausencia de un mecanismo claro conocido hace difícil predecir otras interacciones que podrían aumentar también el riesgo de rabdomiolisis.

### **Justificación por el titular de la autorización de comercialización de que el riesgo de miopatía asociado a la cerivastatina en dosis de entre 0,1 y 0,3 mg no es superior al asociado a dosis equipotentes de otras estatinas**

Los datos de 8.804 pacientes que participaron en los ensayos clínicos y que recibieron cerivastatina en dosis de entre 0,025 mg y 0,4 mg durante 8-24 semanas sugieren que el porcentaje de los pacientes con elevación de la CPK  $\geq 10 \times$  LSN es similar en todas las dosis y con placebo. La exposición de larga duración (> 24 semanas) se asocia a un ligero incremento con la dosis de 0,4 mg de cerivastatina, comparado con las dosis más bajas de otras estatinas. El titular de la autorización de comercialización argumentó que la rabdomiolisis es más probable durante las primeras 6-12 semanas de tratamiento y que, por tanto, los datos a corto plazo son más pertinentes.

La información procedente de los ensayos clínicos publicados sugiere que el riesgo de rabdomiolisis confirmada (incluidos los casos con elevación de la CPK o con síntomas musculares aislados) asociado a la cerivastatina es similar al de las restantes estatinas.

El titular de la autorización de comercialización proporcionó una actualización de los datos de los casos notificados espontáneamente contenidos en la base de datos AERS de la FDA, incluidas las notificaciones efectuadas hasta el 7 de agosto de 2001 (la información previa abarcaba hasta el 31 de diciembre de 2000).

Las tasas de notificación de rabdomiolisis confirmada asociada a monoterapia con cerivastatina en dosis de 0,2 a 0,8 mg son superiores a las de cualquier otra estatina. Las tasas de notificación asociadas a la monoterapia con cerivastatina en dosis de 0,2 mg y 0,4 mg son entre 6 y 12 veces mayores, respectivamente, que las observadas con dosis equipotentes de simvastatina y atorvastatina. Las tasas de notificación de casos asociados al tratamiento combinado de cerivastatina en dosis de 0,4 mg y 0,8 mg y gemfibrozilo son considerablemente mayores que con las dosis equipotentes de simvastatina y atorvastatina.

Los datos de los pacientes tratados simultáneamente con cerivastatina y clopidogrel indican un aumento de la tasa de notificación de casos de rabdomiolisis confirmada. En otros países distintos a Estados Unidos, el número total de casos confirmados de rabdomiolisis fue de 16 con el tratamiento combinado de cerivastatina y clopidogrel, 4 de ellos con un desenlace fatal. No se encontró ningún caso de rabdomiolisis confirmada asociada al uso combinado de clopidogrel y otras estatinas, salvo la simvastatina que se asoció a 3 casos, ninguno de ellos mortal. Cuando los datos sobre la exposición se incluyen, la tasa de notificación es mucho mayor con cerivastatina.

En Estados Unidos, el número total de casos confirmados de rabdomiolisis asociada al tratamiento combinado con cerivastatina y clopidogrel fue de 49, 8 de ellos mortales. La tasa de notificación con cerivastatina es considerablemente mayor a las de simvastatina y pravastatina en combinación con clopidogrel. No hubo casos con otras estatinas.

En la Tabla 8 se resumen los casos mortales de rabdomiolisis notificados a la FDA antes del 26 de junio de 2001 y asociados a las distintas estatinas. Esta tabla ha sido publicada recientemente en el New England Journal of Medicine.

Tabla 8: Casos mortales de rabdomiolisis notificados con relación a todas las estatinas dispensadas en Estados Unidos desde el lanzamiento respectivo de estos productos.

	Cerivastatina	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Total
Fecha de autorización	26. 6.97	17.12.96	31.12.93	31. 8.87	31.10.91	23.12.91	
Casos mortales de rabdomiolisis	31	6	0	19	3	14	73
Tasa de notificación (por millón de prescripciones)	3,16	0,04	0	0,19	0,04	0,12	0,15

La rabdomiolisis mortal es un acontecimiento raro entre los pacientes tratados con estatinas y sus tasas de notificación son muy inferiores a 1 muerte por millón de prescripciones en el caso de la mayoría de las estatinas. Sin embargo, la tasa de rabdomiolisis mortal asociada al tratamiento con cerivastatina es entre 16 y 80 veces mayor que la del resto de las estatinas. Una vez excluidos los pacientes que recibieron tratamiento simultáneo con gemfibrozilo, la tasa de notificación de rabdomiolisis mortal es de 1,9 por millón de prescripciones, entre 10 y 50 veces mayor que la de otras estatinas. El número de casos mortales en pacientes sin tratamiento simultáneo con clopidogrel no se indica en ese informe.

### Estudios farmacoepidemiológicos

## ESTUDIO US PACIFIC HEALTHCARE

Se recibió un informe definitivo del tercer estudio PacifiCare/Prescription Solutions. El informe preliminar se había incluido en la documentación remitida inicialmente por el titular de la autorización de comercialización. La diferencia más importante entre los dos informes se refiere a la definición de insuficiencia renal incluida en la definición de caso. Mientras que en el informe provisional se incluyeron todos los casos de insuficiencia renal, la definición de caso fue más restringida en la segunda ocasión, con una ligera reducción del número de casos. Además, se facilitó información adicional sobre enfermedades concomitantes, medicación concomitante, muerte, reacciones hepáticas y mortalidad. Sin embargo, los resultados fueron en su conjunto totalmente compatibles con los de informes previos. El 3,2% de la cohorte recibió tratamiento simultáneo con gemfibrozilo.

El riesgo no ajustado de miopatía osciló entre el 0,59% con lovastatina y el 0,27% con pravastatina. Con cerivastatina, dicho riesgo fue del 0,54%. La *odds ratio* ajustada para la miopatía con el tratamiento combinado de cerivastatina y gemfibrozilo fue de 10,5 (IC 95%: de 4,2 a 26,2) en comparación con pravastatina. Ninguna de las otras estatinas mostró un aumento significativo de la *odds ratio* en comparación con la pravastatina como tratamiento concomitante. La *odds ratio* ajustada para la miopatía con cerivastatina en monoterapia comparada con pravastatina fue de 1,4 (IC 95%: de 1,09 a 1,74). En comparación con la pravastatina en monoterapia, también la fluvastatina y la atorvastatina mostraron un incremento similar de la *odds ratio*.

El 6,2% de todos los casos de miopatía exigieron hospitalización. De los diagnosticados como pacientes hospitalizados, la mayor parte de ellos (42%) recibían cerivastatina y tenían más probabilidades de tomar gemfibrozilo simultáneamente que los hospitalizados con miopatía y tratados con otras estatinas. De los pacientes que sufrieron miopatía durante el tratamiento con cerivastatina, el 61% recibía una dosis  $\leq 0,4$  mg, en el 1% la dosis se había ajustado de más baja a más alta y el 37% había cambiado de otra estatina a una dosis pequeña de cerivastatina. No hubo diferencias entre las tasas de mortalidad observadas y las previstas con las distintas estatinas.

## GPRD

El informe preliminar del estudio fue remitido por el titular de la autorización de comercialización como parte de su respuesta inicial. En dicho informe se incluyeron pacientes adicionales y se aumentó el número de personas/año disponible para el análisis.

La tasa global de incidencia de todos los casos de insuficiencia renal extrahospitalaria fue de 1,4 por 10.000. La tasa de incidencia de insuficiencia renal aguda no fue estadísticamente diferente con las distintas estatinas. Sólo un caso de insuficiencia renal aguda atribuida a una lesión por aplastamiento presentó síntomas clínicos de rabdomiolisis. En conjunto, la tasa de incidencia de rabdomiolisis extrahospitalaria fue de 2,9 por millón de personas-año. En la población del estudio no se produjo ningún caso de insuficiencia hepática fulminante durante el período de seguimiento.

En total, hubo 2.826 fallecimientos por todas las causas. Las tasas brutas de mortalidad fueron de 11,9 por 1.000 personas-año con simvastatina, 12,2 con cerivastatina, 11,0 con atorvastatina, 10,8 con pravastatina y 12,1 con fluvastatina, frente a tasas de 7,9 con los fibratos, 5,5 sin tratamiento y 17,5 durante el período de incumplimiento del tratamiento en el caso de los pacientes tratados con agentes hipolipemiantes en algún momento. Una limitación de este análisis de la mortalidad fue la ausencia de control de los factores de riesgo cardiovascular tales como el hábito de fumar, la diabetes y la hipertensión.

En conclusión, este estudio no demostró la existencia de una diferencia estadísticamente significativa entre el riesgo de insuficiencia renal aguda extrahospitalaria o el riesgo de mortalidad por todas las causas con cerivastatina comparado con simvastatina. No se identificó ningún caso de rabdomiolisis asociado a estatinas. Ahora bien, considerando el pequeño tamaño de la población expuesta a cerivastatina (3.309 pacientes) y a las estatinas en general, este estudio no permite extraer conclusiones respecto a una miotoxicidad grave proporcional a la dosis ni comparar la miotoxicidad asociada a las distintas estatinas.



## **DISCUSIÓN**

Las reacciones adversas más comunes a las estatinas son reacciones no graves tales como trastornos gastrointestinales, cefalea, mialgia, alteraciones del SNC y trastornos del sueño. Las reacciones adversas de mayor importancia clínica son la hepatotoxicidad y las miopatías. El perfil de seguridad de la cerivastatina, con excepción del riesgo de miopatía, parece similar al de otras estatinas. La comparación de los datos de los distintos ensayos clínicos publicados sugiere que el riesgo de acontecimientos adversos hepáticos y graves podría ser menor con cerivastatina.

El análisis conjunto de los datos procedentes de los ensayos clínicos efectuados con cerivastatina revela que la incidencia de acontecimientos adversos indicativos de lesión muscular, como unos niveles de CPK  $\geq 10$  x LSN, aumenta de forma proporcional a las dosis. Con dosis de 0,8 mg de cerivastatina, la incidencia de CPK  $>10$  x LSN es tres veces mayor que con las dosis de 0,4 mg (2,0% frente a 0,6%) y 6 veces superior a la de otras estatinas (2,0 frente a 0,35%).

El análisis de los datos sobre seguridad procedentes de todos los estudios publicados de las estatinas sugiere que el tratamiento con cerivastatina se asocia a un mayor riesgo de rabdomiolisis, en comparación con las dosis equipotentes de las demás estatinas. Este aumento resulta especialmente marcado con la formulación de 0,8 mg, siendo en este caso la incidencia de rabdomiolisis entre 4 y 10 veces mayor que con las otras estatinas, aunque la incidencia de rabdomiolisis con la dosis de 0,4 mg de cerivastatina es dos veces mayor que con las demás estatinas. Se acepta el punto de vista del titular de la autorización de comercialización de que se han descrito muy pocos casos de rabdomiolisis en los ensayos clínicos y que, por tanto, la mayor incidencia observada con este fármaco en comparación con las otras estatinas debe ser interpretada con precaución. No obstante, considerando el tamaño de los estudios y la población de pacientes examinada (muy seleccionada y vigilada de cerca), este pequeño número de casos no resulta sorprendente.

Los datos actualizados de la base de datos de la FDA sugieren que las tasas de notificación de casos confirmados de rabdomiolisis asociados con las dosis de 0,2 a 0,8 mg de cerivastatina en monoterapia son mayores que las de cualquier otra estatina.

Las tasas de notificación con cerivastatina en dosis de 0,4 mg y 0,8 mg administrada en combinación con gemfibrozilo son mayores que las observadas con dosis equipotentes de simvastatina y atorvastatina. Los datos de los pacientes tratados simultáneamente con cerivastatina y clopidogrel indican un aumento de la tasa de notificación de casos confirmados de rabdomiolisis.

Los estudios farmacoepidemiológicos realizados en Estados Unidos y Gran Bretaña no sugieren un aumento del riesgo de miopatía con cerivastatina en monoterapia, comparado con otras estatinas. Sin embargo, existen ciertos problemas metodológicos que dificultan la obtención de conclusiones sobre el riesgo relativo entre estatinas. Los estudios de Estados Unidos confirman un aumento del riesgo de miopatía cuando la cerivastatina se administra en combinación con gemfibrozilo.

Los datos disponibles del estudio PRINCESS y la notificación espontánea de casos sugieren claramente que el riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando la cerivastatina y el clopidogrel se administran conjuntamente y que ese aumento del riesgo se debe, probablemente, a una interacción entre las dos sustancias. Aunque no se han realizado estudios formales en voluntarios sanos para confirmar tal interacción farmacocinética, en la actualidad no existen razones para creer que probablemente sea una interacción farmacodinámica. Además, tampoco se conocen mecanismos que puedan justificar esa posible interacción.

Lo que parece evidente es que las interacciones entre cerivastatina y gemfibrozilo o clopidogrel no podían haberse previsto teniendo en cuenta lo que actualmente se conoce sobre sus respectivos metabolismos. Pese a la revocación de las autorizaciones para la cerivastatina, la ausencia de un mecanismo definitivo que explique la aparición de rabdomiolisis y la interacción con el gemfibrozilo o el clopidogrel repercute de manera importante en el balance de los riesgos y beneficios de la cerivastatina.

## **CONCLUSIONES**

La cerivastatina reduce de forma eficaz y proporcional a la dosis los niveles de colesterol total, colesterol LDL, triglicéridos y apolipoproteína B, mientras que aumenta los niveles de colesterol HDL. La atorvastatina y la simvastatina pueden ser más eficaces con las dosis más altas autorizadas. A diferencia de lo que sucede con otras estatinas, no existen datos que demuestren la eficacia de la cerivastatina en la prevención primaria o secundaria de las cardiopatías isquémicas, si bien tampoco hay motivos para suponer que no sea beneficiosa.

Por otra parte, existen evidencias convincentes de que el riesgo de rabdomiolisis asociado a la cerivastatina es proporcional a la dosis. El análisis de las notificaciones espontáneas sugiere que el riesgo de miotoxicidad aumenta particularmente a partir de 0,4 mg.

La evaluación de las notificaciones espontáneas de reacciones adversas a medicamentos indica un aumento de la tasa de notificación de rabdomiolisis, incluidos los casos mortales, con la cerivastatina comparado con las otras estatinas. Este hallazgo persiste incluso cuando se excluyen los informes sobre interacciones entre medicamentos.

Los datos suministrados por los estudios farmacoepidemiológicos no respaldan un aumento del riesgo de la cerivastatina en monoterapia. No obstante, dichos estudios confirman un aumento del riesgo cuando la cerivastatina se administra conjuntamente con gemfibrozilo.

Cuando la cerivastatina se administra en combinación con gemfibrozilo o clopidogrel, se produce un claro aumento del riesgo de rabdomiolisis. La imposibilidad de predecir las posibles interacciones medicamentosas entre la cerivastatina y otras sustancias repercute de manera importante en la relación de riesgo y beneficio. Dada la experiencia de Estados Unidos, no se considera factible evitar la administración simultánea de cerivastatina y otros productos que podrían interactuar con ella.

Por tanto, el CPMP concluye que el balance de riesgos y beneficios de la cerivastatina es negativo en las condiciones normales de uso de este fármaco en todas las dosis previamente autorizadas.

## **FUNDAMENTO DE LA REVOCACIÓN DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Considerando que

- A pesar de la intención de los titulares de las autorizaciones de comercialización de retirar todas las autorizaciones de comercialización para las especialidades farmacéuticas que contienen cerivastatina autorizadas con arreglo al procedimiento de reconocimiento mutuo, el CPMP decidió continuar con la remisión hecha de conformidad con el Artículo 36 de la Directiva 2001/83/CE por tratarse de un tema de salud pública.
- el Comité acordó que las especialidades farmacéuticas que contienen cerivastatina son eficaces para el tratamiento de la hiperlipidemia, pero no ofrecen un beneficio terapéutico específico en relación con otros compuestos comparables.
- el Comité acordó que existía cierta preocupación por el perfil de seguridad de las especialidades farmacéuticas que contienen cerivastatina, en particular por el riesgo de rabdomiolisis.
- el riesgo de rabdomiolisis aumenta considerablemente cuando la cerivastatina se administra conjuntamente con gemfibrozilo o clopidogrel. Estas interacciones no podían haberse previsto con lo que actualmente se conoce acerca del metabolismo de dichos fármacos.

- el CPMP consideró que la imposibilidad de predecir las posibles interacciones medicamentosas y la dificultad de evitar la prescripción simultánea con otros productos que podrían interactuar con la cerivastatina supone un riesgo permanente.
- el Comité, basándose en las evidencias presentadas, consideró que la relación riesgo/beneficio de las especialidades farmacéuticas que contienen cerivastatina es desfavorable.
- el CPMP recomienda que se revoquen las autorizaciones de comercialización de las especialidades farmacéuticas que contienen cerivastatina concedidas con arreglo al procedimiento de reconocimiento mutuo (véase el Anexo I), por considerarlas nocivas en condiciones normales de uso.