

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, MYYNTILUVAN HALTIJOISTA,
LÄÄKEMUODOSTA, VAHVUUKSISTA, ANTOREITISTÄ, PAKKAUKSESTA JA
PAKKAUSKOISTA JÄSENVALTIOISSA**

LIITE I

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>Pakkaus</u>	<u>Pakkaus-koko</u>
ITÄVALTA	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tablettia
ITÄVALTA	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tablettia
ITÄVALTA	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	30 tablettia
ITÄVALTA	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	30 tablettia
ITÄVALTA	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Liposterol	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	30 tablettia

BELGIA	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tablettia
BELGIA	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tablettia
BELGIA	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tablettia
BELGIA	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tablettia
BELGIA	Fournier Pharma S.A. Rue des Trois Arbres, 16b B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tablettia
TANSKA	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	28 tablettia

TANSKA	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	28 ja 98 tabletit
TANSKA	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	28 ja 98 tabletit
TANSKA	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	28 ja 98 tabletit
SUOMI	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
SUOMI	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
SUOMI	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit

SUOMI	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
RANSKA	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 tabletit 160 tabletit (sairaala)
RANSKA	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28 ja 30 tabletit 50, 98, 100 ja 160 tabletit (sairaala)
RANSKA	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28 ja 30 tabletit 50, 98, 100 ja 160 tabletit (sairaala)
RANSKA	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28 ja 30 tabletit 50, 98, 100 ja 160 tabletit (sairaala)

RANSKA	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 tabletit 160 tabletit (sairaala)
RANSKA	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 tabletit 160 tabletit (sairaala)
RANSKA	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28 ja 30 tabletit 50, 98, 100 ja 160 tabletit (sairaala)
RANSKA	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28 ja 30 tabletit 50, 98, 100 ja 160 tabletit (sairaala)
SAKSA	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)

SAKSA	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
SAKSA	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
SAKSA	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)
SAKSA	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
SAKSA	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
SAKSA	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
SAKSA	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)

SAKSA	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
SAKSA	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
SAKSA	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
SAKSA	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	20, 30, 50, 100 (OP) 20 (UM)
KREIKKA	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 ^A GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 28, 30, 50, 98 ja 100 tabletit
KREIKKA	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 ^A GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 28, 30, 50, 98 ja 100 tabletit
KREIKKA	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 ^A GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 28, 30, 50, 98 ja 100 tabletit
KREIKKA	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 ^A GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit

KREIKKA	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0.1 mg	Tabletti, kalvopäälysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 28, 30, 50, 98 ja 100 tabletit
KREIKKA	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0.2 mg	Tabletti, kalvopäälysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 28, 30, 50, 98 ja 100 tabletit
KREIKKA	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0.3 mg	Tabletti, kalvopäälysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 28, 30, 50, 98 ja 100 tabletit
KREIKKA	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0.4 mg	Tabletti, kalvopäälysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
ISLANTI	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.1 mg	Tabletti, kalvopäälysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	28 ja 98 tabletit
ISLANTI	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.2 mg	Tabletti, kalvopäälysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	28 tabletit
ISLANTI	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.3 mg	Tabletti, kalvopäälysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	98 tabletit

ISLANTI	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	28 ja 98 tabletit
IRLANTI	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
IRLANTI	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
IRLANTI	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
IRLANTI	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit

ITALIA	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 28 ja 98 tabletit
ITALIA	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 28 ja 98 tabletit
ITALIA	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 28 ja 98 tabletit
ITALIA	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
ITALIA	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 28 ja 98 tabletit
ITALIA	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 28 ja 98 tabletit
ITALIA	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 28 ja 98 tabletit
ITALIA	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit

ITALIA	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 28 ja 98 tabletit
ITALIA	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 28 ja 98 tabletit
ITALIA	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 28 ja 98 tabletit
ITALIA	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
LUXEMBURG	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
LUXEMBURG	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
LUXEMBURG	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit

LUXEMBURG	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
LUXEMBURG	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
LUXEMBURG	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
LUXEMBURG	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
LUXEMBURG	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98 ja 100 tabletit
ALANKOMAAT	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinens	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
ALANKOMAAT	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinens	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit

ALANKOMAAT	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinens	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
ALANKOMAAT	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinens	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
PORTUGALI	Fournier Farmacêutica Portugal Lda. PRT Avenida Eng. Duarte Pacheco Amoreiras P-1070 Lisboa	Cholstat	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
PORTUGALI	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14 ja 28 tabletit
PORTUGALI	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 28 ja 56 tabletit
PORTUGALI	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 28 ja 56 tabletit
PORTUGALI	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit

ESPAÑA	Química Farmacéutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	28 tablettiä
ESPAÑA	Química Farmacéutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	28 tablettiä
ESPAÑA	Química Farmacéutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	28 tablettiä
ESPAÑA	Química Farmacéutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	28 tablettiä
ESPAÑA	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	28 tablettiä
ESPAÑA	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	28 tablettiä
ESPAÑA	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	28 tablettiä

ESPANJA	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	28 tabletit
RUOTSI	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
RUOTSI	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
RUOTSI	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
RUOTSI	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
YHDISTYNYT KUNINGAS- KUNTA	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit

YHDISTYNYT KUNINGAS- KUNTA	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
YHDISTYNYT KUNINGAS- KUNTA	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
YHDISTYNYT KUNINGAS- KUNTA	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
YHDISTYNYT KUNINGAS- KUNTA	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit

YHDISTYNYT KUNINGAS- KUNTA	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
YHDISTYNYT KUNINGAS- KUNTA	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
YHDISTYNYT KUNINGAS- KUNTA	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
YHDISTYNYT KUNINGAS- KUNTA	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
YHDISTYNYT KUNINGAS- KUNTA	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit

YHDISTYNYT KUNINGAS- KUNTA	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
YHDISTYNYT KUNINGAS- KUNTA	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
YHDISTYNYT KUNINGAS- KUNTA	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0.1 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
YHDISTYNYT KUNINGAS- KUNTA	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0.2 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit

YHDISTYNYT KUNINGAS- KUNTA	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0.3 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit
YHDISTYNYT KUNINGAS- KUNTA	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0.4 mg	Tabletti, kalvopäällysteinen	Suun kautta	Läpipainopakkaus	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 160 tabletit

LIITE II

**TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA EMEA:N ESITTÄMÄT MYYNTILUPIEN
PERUUTTAMISEN PERUSTEET**

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

KESKINÄISESSÄ TUNNUSTAMISMENETTELYSSÄ HYVÄKSYTTYJEN SERIVASTATIINIA SISÄLTÄVIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TIETEELLISEN ARVIOINNIN YLEISTIIVISTELMÄ

Serivastatiini (Lipobay) on HMG-CoA-reduktaasin estäjä, jolle on Euroopassa myönnetty myyntilupa keskinäisessä tunnustamismenettelyssä. Hyväksytyt vahvuudet ovat 0,1–0,4 mg ja indikaationa on hyperlipidemian hoito. Lipobay-valmisteessa on ollut varoitus myopatiariskistä, mukaan lukien rbdomyolyyysi, ja varoitus yhteisvaikutuksesta gemfibrotsiilin kanssa siitä asti, kun valmiste sai myyntiluvan EU:n alueella. Yhdysvalloissa valmisteeseen lisättiin maininta samanaikaisen gemfibrotsiililääkityksen aiheuttamasta kontraindikaatiosta vuonna 1999.

Lipobayn tuotetietojen muuttamista (luokan II muutos) koko Euroopan alueella harkittiin, kun Espanjan viranomaiset ilmoittivat saaneensa useita ilmoituksia Lipobayn käytön yhteydessä ilmenneistä kuolemaan johtaneista rbdomyolyyysitapauksista. Tämä herätti epäilyn, että serivastatiinin käyttöön liittyisi suurentunut rbdomyolyyysin riski erityisesti samanaikaisen gemfibrotsiililääkityksen yhteydessä. Yhdistyneen kuningaskunnan (Lipobayn viitejäsenvaltio), Espanjan viranomaisten ja Bayerin (myyntiluvan haltija) välillä käytyjen keskustelujen perusteella 25.–26. päivänä kesäkuuta annettiin kiireellinen turvallisuusrajoitus. Valmisteyhteenvetoon tehtiin seuraavat muutokset: kontraindikaatioihin lisättiin serivastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikainen käyttö, enimmäisannos rajoitettiin 0,4 mg:aan ja annostitrauksen tärkeyttä korostettiin.

Elokuun 8. päivänä 2001 Bayer ilmoitti keskeyttävänsä vapaaehtoisesti serivastatiinin myynnin ja jakelun sekä Euroopan että Yhdysvaltain markkinoilla. Keskeytys on voimassa siihen asti, että serivastatiinin käyttöön liitetystä rbdomyolyyysin riskistä saataisiin lisätietoa.

Syyskuun 19. päivänä 2001 Portugali ilmoitti EMEA:lle direktiivin 75/319/ETY 15a artiklan (nykyinen direktiivin 2001/83/EY 36 artikla) mukaisesta pyynnöstä, joka koskee kaikkia tunnustamismenettelyllä hyväksytyjä serivastatiinia sisältäviä lääkevalmisteita. Portugali esitti, että serivastatiinin hyöty-/riskisuhde tulee arvioida perusteellisesti, koska serivastatiinin käyttöön epäiltiin mahdollisesti liittyvän suurentunut rbdomyolyyysin riski.

TEHOKKUUS

CPMP käsitteli serivastatiinia sisältävien lääkevalmisteiden tehokkuutta niiden arvointiraporttien pohjalta, jotka esittelijä ja avustava esittelijä olivat toimittaneet, sekä myyntiluvan haltijan esittämiin tietoihin perustuen. Käsittelyn pääkohdat on esitetty seuraavassa.

Yhdistetty analyysi tehokkuutta koskevista kliinisistä tutkimuksista

Tehokkuutta on tutkittu 19 satunnaistetussa kontrolloidussa (aktiivinen ja/tai plasebo) kaksoissokkotutkimuksessa, jotka tehtiin kesän 1992 ja 2000 välisenä aikana. Tutkimusten potilasmäärä oli 7 568, joista suurimmalla osalla oli primaari hyperkolesterolemia. Tosin joillakin tutkimuksiin hyväksytyistä oli sekatyypin hyperlipidemia ja hypertriglyseridemia.

Taulukossa 1 on esitetty lipidiparametrien muutokset 8. viikolla. LDL-C-pitoisuuden pieneneminen eroaa kaikissa serivastatiiniannostuksissa merkittävästi plasebosta ($p < 0,0001$) ja vaihteleväli on – 22,7 (0,1 mg) – - 41,9 % (0,8 mg) 8 viikon hoidon jälkeen. Myös kaikkien eri serivastatiini annosten välinen ero on merkittävä ($p < 0,01$). Vaikka vaikutus LDL-C-pitoisuuteen säilyy, se heikkenee hieman 52 viikon jälkeen.

Taulukko 1. Muutokset lipidiparametreissa 8. viikolla (potilasaineistona ITT, LS-keskiarvot vakioitu).

Hoitoryhmä	LDL-C	Kol	Trigly	HDL-C	Apo B
Plasebo	-0,2 %	+0,6 %	+2,9 %	+1,1 %	+2,2 %
Serivastatiini 0,1 mg	-22,7 %	-15,8 %	-7,2 %	+4,7 %	-16,4 %
Serivastatiini 0,2 mg	-28,1 %	-19,9 %	-10,6 %	+5,4 %	-19,8 %
Serivastatiini 0,3 mg	-32,2 %	-23,1 %	-14,7 %	+6,8 %	-24,4 %
Serivastatiini 0,4 mg	-35,1 %	-25,0 %	-15,0 %	+7,4 %	-26,0 %
Serivastatiini 0,8 mg	-41,9 %	-29,8 %	-18,7 %	+8,4 %	-31,0 %

Statiinien tehokkuusvertailu

Statiinien tehokkuudesta julkaistuista vertailevista tutkimuksista selviää statiinien ekvipotentti LDL-kolesterolia vähentävä annostus (taulukko 2). Jotta LDL-kolesteroli olisi vähentynyt 27 %, vaadittiin simvastatiinia 10 mg, lovastatiinia tai pravastatiinia 20 mg, fluvastatiinia 40 mg ja serivastatiinia 0,2 mg. Tulokset ovat yhtäpitäviä myyntiluvan haltijan tekemän kirjallisuushaun (julkaistut kliiniset tutkimukset) kanssa.

Taulukko 2. Vertailu kuuden tällä hetkellä markkinoidun statiinin vaikutuksesta lipideihin ja lipoproteiineihin potilailla, joilla ei ole hypertriglyseridemiaa (lähde: Maron et al., Circulation 2000; 101:207-213).

Ekvipotentti statiiniannos (mg)						Lipidi- ja lipoproteiinipitoisuuden muutos			
Atorva	Simva	Lova	Prava	Fluva	Seriva	Kol	LDL-C	HDL-C	Trigly
----	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 %

Myyntiluvan haltijan alun perin toimittamaa dokumentaatiota tarkasteltaessa tuli esille useita kohtia, joihin CPMP pyysi lisäselvityksiä. Lisäselvitykset viittaavat siihen, että kolesterolin osalta 0,4 mg:n serivastatiiniannos on teholtaan samaa luokkaa kuin atorvastatiini 10 g, simvastatiini 20 mg ja pravastatiini 40 mg.

Primaari- ja sekundaaripreventiota selvittävät tutkimukset

Laajat lovastatiinilla, pravastatiinilla ja simvastatiinilla tehdyt kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että statiinien käytöstä on hyötyä niin primaarissa, sekundaarisessa kuin pitkäaikaisessakin sydäntautien ehkäisyssä. Serivastatiinista ei ole käytettävissä vastaavia tietoja.

CPMP:N JOHTOPÄÄTÖKSET TEHOKKUUDESTA

Serivastatiini vähentää tehokkaasti ja annoksesta riippuen (0,1–0,8 mg/vrk) kokonaiskolesterolia, LDL-kolesterolia, triglyseridejä ja lisää HDL-kolesterolia. Toimitetun dokumentaation perusteella 0,4 mg:n päivittäisannos, joka vastaa suurinta suositetuksi enimmäismääräksi tunnustamismenettelyssä hyväksytyä annosta, vähentää kolesterolia suunnilleen yhtä tehokkaasti kuin atorvastatiini 10 mg/vrk, simvastatiini 20 mg/vrk ja pravastatiini 40 mg/vrk. Nämä tulokset viittaavat siihen, että tätä suurempi teho voidaan saavuttaa atorvastatiinille ja simvastatiinille hyväksytyillä suuremmilla annostuksilla. Serivastatiinin tehokkuudesta sepelvaltimotaudin primaari- tai sekundaariehkäisyssä ei ole tutkimuksia. Ei ole kuitenkaan syytä olettaa, etteikö serivastatiinihoidon tuoma hyöty olisi samaa luokkaa kuin muillakin statiineilla saavutettava hyöty.

TURVALLISUUS

CPMP käsitteli serivastatiinia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuutta esittelijän ja avustavan esittelijän arviointikertomusten sekä niiden tietojen perusteella, jotka myyntiluvan haltija esitti. Käsittelyn pääkohdat on esitetty seuraavassa.

Tavallisimmat statiinien käytön yhteydessä raportoidut haittavaikutukset ovat gastrointestinaaliset vaivat, päänsärky, myalgia, dyspepsia, keskushermosto-oireet ja unihäiriöt. Hepatotoksisuus ja myopatiat, mukaan lukien rabdomyolyysi, ovat kliinisesti vakavimmat haittavaikutukset.

Prekliiniset tutkimukset

Toksikologiset tutkimukset vahvistavat serivastatiinin myotoksisuuden.

Farmakokinetiikka

Serivastatiini imeytyy maha-suolikanavasta hyvin ja lähes täydellisesti (98 %). Plasmapitoisuudet ovat suurimmillaan 2–3 tunnin kuluessa annoksen antamisesta ja pienenevät sen jälkeen monoeksponentiaalisesti. Serivastatiinin farmakokinetiikka on lineaarista: plasman huippupitoisuus (C_{max}) ja pitoisuuskäyrän alapuolelle jäävä pinta-ala (AUC) kasvavat 0,05–0,8 mg annoksen mukaan. Serivastatiinin biologinen hyötyosuus (60 %) on suurempi kuin minkään muun statiinin.

Serivastatiini metaboloituu maksassa. Serivastatiinilla on kaksi metaboliareittiä: metaboliitin M-1 (demetyloitunut) muodostumista katalysoi sytokromi P450 CYP2C8 ja CYP3A4 ja metaboliitin M-23 (hydroksyloitunut) pelkästään CYP2C8. Kolmas metaboliitti M-24 ei ole määritettävissä ihmisen plasmassa. Kaikki kolme metaboliittia estävät aktiivisesti HMG-CoA-reduktaasia, ja niiden teho on samanlainen kuin kantayhdisteellään. Noin 70 % annetusta annoksesta erittyy metaboliitteina ulosteeseen ja 30 % virtsaan.

Yhteisvaikutusten farmakokineettiset vaikutukset

Interaktiotutkimuksissa erytromysiini ja itrakonatsoli (tehokkaita CYP3A4:n estäjiä) suurensivat enimmäisannoksina serivastatiinipitoisuutta jopa 50 %. Tällä ei kuitenkaan ollut vaikutusta turvallisuusparametreihin tai siedettävyyteen. Tosin serivastatiinin ja CYP2C8:n estäjien välistä yhteisvaikutuspotentiaalia tai CYP-entsyymejä indusoivien aineiden vaikutusta serivastatiinin hyötyosuuteen ei ole riittävästi tutkittu.

Toukokuussa 2001 myyntiluvan haltija selvitti serivastatiinin ja gemfibrotsiilin välistä mahdollista farmakokineettistä yhteisvaikutusta satunnaistetussa kaksijaksoisessa vaihtovuoroisessa tutkimuksessa. Siinä arvioitiin ennen serivastatiinihoitoa ja sen aikana kolmen päivän ajan annetun 600 mg x 2 gemfibrotsiilihoidon vaikutusta oraalisen kerta-annoksen (serivastatiini 0,2 mg) farmakokinetiikkaan. Yhdistelmähoidon ja monoterapian välinen AUC-suhde oli 4,22 (3,48 – 5,12). Vastaava C_{max} -suhde oli 1,82 (1,52 – 2,17). Myös yksityisten potilaiden plasmapitoisuuden ja ajan välisessä suhteessa näkyi systeemisen altistuksen pitkittyminen ja puoliintumisajan muuttuminen, mikä osoittaa että näiden kahden lääkkeen välillä on merkittävä yhteisvaikutus.

Kliiniset tutkimukset

Myyntiluvan haltija oli laatinut yhdistetyn analyysin 19 tutkimuksesta, jotka oli tehty kesän 1992 ja kesän 2000 välisenä aikana. Kaikki tutkimukset olivat vähintään 8 viikkoa kestäviä satunnaistettuja kaksoissokkotutkimuksia, joissa oli ainakin yksi verrokkiryhmä. Kuudessa tutkimuksessa (3 506 potilasta) seuranta-aika oli pitkä (48–100 viikkoa) ja näissä populaatioissa voitiin seurata pitkäaikaiskäytön turvallisuutta. Lyhytaikaisen käytön turvallisuustietoja verrattiin yhdistettyjen analyysien plasebotuloksiin ja pitkäaikaisen käytön tuloksia verrattiin hoitoryhmään, jossa oli yhdistetty lovastatiinista, simvastatiinista, fluvastatiinista ja pravastatiinista saadut havainnot.

Taulukosta 3 voidaan nähdä, että lyhytaikaisen käytön jälkeen CK:n nousu tasolle yli 10 kertaa viitearvon yläraja on samaa tasoa potilailla, joita on hoidettu serivastatiiniannostuksella 0,2–0,4 mg, mutta ryhmässä 0,8 mg nousu on seitsenkertainen.

Taulukko 3. CK:n nousu lyhytaikaisessa hoidossa (normaalit ja pienet lähtöarvot).

Nousun taso	Serivastatiini					Plasebo
	0,1 mg	0,2 mg	0,3 mg	0,4 mg	0,8 mg	
> 1 x ULN	13,2 %	12,9 %	15,9 %	16,4 %	24,6 %	10,4 %
> 3 x ULN	0,9 %	1,0 %	1,2 %	1,7 %	3,8 %	1,0 %
> 5 x ULN	0,1 %	0,5 %	0,3 %	0,8 %	2,3 %	0,6 %
>10 x ULN	0,0 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	1,4 %	0,2 %

Niin lyhyt- kuin pitkäaikaisessakin käytössä serivastatiinin haitat kohdistuivat useimmiten koko kehoon sekä ruuansulatus- ja hengityselimistöön. Muiden statiinien aiheuttamien haittatapahtumien ilmaantuvuus oli useimmissa elinjärjestelmissä samanlainen kuin serivastatiinilla. Lääkkeen aiheuttamaan lihasvaurioon viittaavien tapahtumien (suurentunut CK, myalgia, alaraajakipu, artralgia) ilmaantuvuus on suurempi käytettäessä serivastatiinia 0,8 mg kuin käytettäessä pienempää annostusta tai muita statiineja. Ryhmässä 0,8 mg suurentuneen CK-arvon ilmaantuvuus on noin kaksinkertainen verrattuna muiden statiinien yhteydessä havaittuun ilmaantuvuuteen. Myös tutkimuksen keskeyttämiseen johtaneissa haittatapahtumissa on nähtävissä samanlainen trendi.

Taulukko 4. CK:n nousu pitkäaikaishoidossa (normaalit ja pienet lähtöarvot).

Nousutaso	Serivastatiini					Muut statiinit
	0,1 mg	0,2 mg	0,3 mg	0,4 mg	0,8 mg	
> 1 x ULN	29,8 %	25,8 %	30,9 %	30,6 %	39,2 %	27,0 %
> 3 x ULN	2,2 %	2,6 %	2,4 %	3,9 %	58,8 %	2,6 %
> 5 x ULN	0,2 %	1,0 %	0,9 %	2,1 %	3,5 %	1,1 %
>10 x ULN	0,0 %	0,3 %	0,4 %	0,6 %	2,0 %	0,3 %

Pitkäaikaishoidon jälkeen niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, joilla CK suureni yli 10 kertaa normaaliarvon ylärajaa suuremmaksi (kun serivastatiiniannostus oli 0,1–0,3 mg), on samaa luokkaa kuin muita statiineja käytettäessä (Taulukko 4). Kun serivastatiiniannostus nousee 0,4 mg:aan, näiden potilaiden osuus on hieman korkeampi (noin kaksinkertainen), kun taas potilasryhmässä 0,8 mg osuus on noin seitsenkertainen. Kun otetaan huomioon myös ikä ja sukupuoli, ryhmässä 0,8 mg havaittua CK-pitoisuuden suurenemista yli viisi kertaa normaaliarvon ylärajaa suuremmaksi esiintyi useimmiten ikääntyneillä naisilla (≥ 65 vuotta), jotka saattavat olla riskiryhmä.

Lyhytaikaista käyttöä selvittelevissä tutkimuksissa näkyy annosriippuvainen nousu kaikkien haittatapahtumien kokonaisilmaantuvuudessa. Pitkäaikaiskäytön tutkimuksissa annosriippuvainen nousu on vähemmän näkyvä, eikä niissä nähdä eroa potilasryhmien 0,4 mg ja 0,8 mg välillä. Tämä saattaa johtua siitä, että suuria annoksia on tutkittu vähän. Myös vakavissa haittatapahtumissa ja tutkimuksen keskeyttämiseen johtaneissa haittatapahtumissa tulee esiin sama trendi.

Lääkkeen aiheuttamaan lihasvaurioon viittaavien haittatapahtumien (suurentunut CK, myalgia, artralgia, alaraajakivut) on selvästi suurempi käytettäessä serivastatiinia 0,8 mg kuin käytettäessä pienempää annostusta tai muita statiineja. Lyhytaikaisessa serivastatiinilääkityksessä annoksen ollessa ≤ 0,4 mg niiden potilaiden, joilla CK suurenee tasolle yli 10 kertaa normaaliarvon ylärajaa, prosentuaalinen osuus on verrannollinen muihin annostuksiin ja verrattavissa plasebon yhteydessä todettuun osuuteen. Tosin pitkäaikaiskäytössä näkyy lievä nousu (noin kaksinkertainen) ryhmässä serivastatiini 0,4 mg, kun sitä verrataan pienempään annostukseen ja muihin statiineihin. Kun serivastatiiniannostusta 0,8 mg käytetään pitkään, CK-arvo suurenee yli 10 kertaa normaaliarvon ylärajaa suuremmaksi noin kolme kertaa useammin kuin käytettäessä annostusta 0,4 mg ja seitsemän kertaa useammin kuin käytettäessä muita statiineja. Rabdomyolyyysiä ei raportoitu missään hoitoryhmässä, mikä ei ole kovin yllättävä tulos, kun otetaan huomioon, että tutkimuspopulaatio on todennäköisesti pitkälle valikoitunut ja että sitä seurataan tarkaan.

Vertailu julkaistujen tutkimusten turvallisuustuloksista

Myyntiluvan haltija teki kirjallisuushaun, joka koski statiinien ja statiini-fibraattiyhdistelmien turvallisuuteen liittyviä tietoja. Taulukoissa 5 ja 6 on esitetty rbdomyolyysin ilmaantuvuus (vahvistettu ja vahvistamaton), ALAT- ja ASAT-pitoisuudet, tutkimuksen keskeyttämiseen johtaneet haittatapahtumat sekä vakavat haittatapahtumat (SAE) käytettäessä serivastatiiniannostusta 0,4 mg ja 0,8 mg sekä muiden statiinien ekvipotenttia annostusta.

Taulukko 5. Rbdomyolyysin ilmaantuvuus (vahvistettu (c) ja vahvistamaton (u)), suurentunut ASAT ja ALAT, haittatapahtumien (AE) takia keskeyttäneet sekä vakavat haittatapahtumat (SAE), kun serivastatiiniannos on 0,4 mg ja muiden statiinien annos on ekvipotentti.

Annos (mg/vrk)	Ilmaantuvuus (%)				
	Rabdo (C)	Rabdo (U)	ALAT/ASAT >3 x ULN	AE:n takia keskeyttäneet	SAE
Serivastatiini 0,4 mg	0,08	1,67	0,24	0,99	0,79
Atorvastatiini 10 mg	0,04	0,52	0,24	2,05	0,76
Simvastatiini 20 mg	0	2,08	0,41	0,78	0,20
Lovastatiini 40 mg	0,04	1,24	0,65	9,81	5,35
Fluvastatiini 80 mg	0	0,77	0	5,45	2,7
Pravastatiini 40 mg	0	2,29	1,23	2,11	5,25

Taulukko 6. Rbdomyolyysin ilmaantuvuus (vahvistettu (c) ja vahvistamaton (u)), suurentunut ASAT ja ALAT, haittatapahtumien (AE) takia keskeyttäneet sekä vakavat haittatapahtumat (SAE), kun serivastatiiniannos on 0,8 mg ja muiden statiinien annos on ekvipotentti.

Annos (mg/vrk)	Ilmaantuvuus (%)				
	Rabdo (C)	Rabdo (U)	ALAT/ASAT > 3 x ULN	AE:n takia keskeyttäneet	SAE
Serivastatiini 0,8 mg	0,37	1,21	0,44	1,14	0,57
Atorvastatiini 20 mg	0	1,69	0,22	0,90	1,41
Simvastatiini 40 mg	0,02	1,22	0,64	2,62	1,48
Lovastatiini 80 mg	0,09	1,43	0,89	4,16	5,91
Pravastatiini 80 mg*	0	0,62	1,0	1,0	0

* ei myyntilupaa EU:n alueella

Nämä tulokset viittaavat siihen, että vahvistetun rbdomyolyysin ilmaantuvuus on julkaistujen tutkimusten mukaan suurempi käytettäessä serivastatiiniannostusta 0,4 mg ja 0,8 mg kuin käytettäessä muita statiineja. Tämä ei kuitenkaan päde vahvistamattomien tapausten ilmaantuvuuteen, joka on kaiken kaikkiaan verrannollinen ilmaantuvuuteen muita statiineja käytettäessä. Samanaikaisessa statiini-fibraattihoidossa, olipa kyseessä mikä tahansa statiini yhdistettynä mihin tahansa fibraattiin, rbdomyolyysin (vahvistettu tai vahvistamaton) ilmaantuvuus ei näiden tulosten perusteella näytä suurentuneen.

Vakavien haittatapahtumien ilmaantuvuus, kun serivastatiiniannos on 0,4 mg, on verrannollinen atorvastatiinin yhteydessä havaittuun ilmaantuvuuteen, mutta on hieman suurempi kuin käytettäessä ekvipotentteja annoksia simvastatiinia ja huomattavasti pienempi kuin käytettäessä ekvipotentteja annoksia lovastatiinia. Annettaessa serivastatiinia 0,8 mg ilmaantuvuus on pienempi kuin muita statiineja käytettäessä, mutta on huomattava, että tuloksia on niukasti.

Serivastatiinilääkityksen yhteydessä ei raportoitu kuolemantapauksia. Lovastatiinin yhteydessä kuolemantapauksia oli 113 (1,4 %), simvastatiinin 106 (0,6 %) ja atorvastatiinin yhteydessä 5 (0,05 %).

Kaiken kaikkiaan tulokset viittaavat siihen, että vahvistettujen rabdomyolyyisitapausten ilmaantuvuus on, toisin kuin vahvistamattomien, suurempi serivastatiinihoidossa kuin muilla statiineilla toteutetussa hoidossa. Myyntiluvan haltijan mukaan rabdomyolyyysiepäily (vahvistettu ja vahvistamaton) on vakavin mahdollinen haittavaikutus. Tosin myalgia, joka oli yleisesti raportoitu oire, luokiteltiin vahvistamattomaksi rabdomyolyyysiksi, ellei tilaan liittynyt CK-arvon suurenemista $> 10 \times \text{ULN}$, merkkejä munuaisen vajaatoiminnasta tai jos tila ei vaatinut sairaalahoitoa. Tämä vie pohjan serivastatiiniin liitetyn vahvistamattoman rabdomyolyyysin ilmaantuvuuden suurenemiselta. Tästä syystä vertailukohdaksi pitää ottaa vahvistettu rabdomyolyyysi. Tässä yhteydessä on muistettava, että rabdomyolyyysiepäilyyn johtaneiden tapausten lukumäärä on vähäinen.

Postmarketing-tutkimukset

Altistustulokset

Lukujen perusteella voidaan päätellä että serivastatiinia käytetään paljon harvemmin kuin muita statiineja.

Haittavaikutusilmoitukset

Elokuun 8. päivään 2001 mennessä Bayerin lääketurvallisuusyksikkö oli saanut yhteensä 5 667 haittavaikutusilmoitusta, joissa oli raportoitu 11 637 epäiltyä serivastatiinin haittavaikutusta. Suurin osa (78 %) ilmoitetuista haittavaikutuksista kohdistui seuraaviin COSTART-luokituksen elinjärjestelmiin: lihakset ja luusto (3 417 eli 29 %), systeeminen (1 814 eli 16 %), ruoansulatuselimistö (1 663 eli 14 %), metabolia ja ravitsemus (1 354 eli 12 %), hermosto (914 eli 8 %) ja urogenitaalit (768 eli 7 %). Vakavista haittavaikutuksista 55 % koski lihaksia ja luustoa, urogenitaaleja sekä metaboliaa ja ravitsemusta, mikä heijastaa raportoituja rabdomyolyyisitapauksia.

Rabdomyolyyysi

Vahvistettuja rabdomyolyyisitapauksia oli 1 302 (23 %) ja vahvistamattomia 1 603 (28%). Rabdomyolyyysiepäilyjen osuus oli siis 51 % kaikista haittavaikutusilmoituksista.

Käytettäessä pelkkää serivastatiinia annoksella 0.4mg, rabdomyolyyysiä raportoidaan useammin kuin käytettäessä alempia serivastatiini annoksia. Käytettäessä 0.8mg annosta rabdomyolyyysiä raportoidaan huomattavasti useammin kuin käytettäessä 0.4mg:n tai alhaisempia annoksia.

Yhdistelmähoitossa serivastatiini + fibraatti (lähinnä gemfibrotsiili), raportointiluvut suurenevät annosten suuretessa merkittävästi, alueesta riippuen. Kuten käytettäessä serivastatiini monoterapiaa, 0.4mg serivastatiinin raportointiluku oli korkeampi kuin mitä havaittiin alhaisemmilla serivastatiiniannoksilla. Käytettäessä 0.8mg:n serivastatiini annosta raportointiluku oli merkittävästi korkeampi kuin millään alhaisemmista annoksista.

FDA:n haittatapahtumatietokannasta (Adverse Event Reporting System, AERS) löytyi 6 489 ilmoitusta statiinin käytön yhteydessä ilmenneestä rabdomyolyyysistä. Tapauksia oli kaikkialta maailmasta ja haku kattoi tilanteen vuoden 2000 loppuun. Serivastatiinimonoterapian yhteydessä raportoituja vahvistettuja ja epäiltyjä rabdomyolyyisitapauksia on enemmän kuin minkään muun statiinin yhteydessä.

WHO:n tietokannassa on 546 raporttia serivastatiinin käytön yhteydessä havaitusta rabdomyolyyysistä. Serivastatiinin yhteydessä rabdomyolyyysiä on raportoitu useammin kuin muiden statiinien yhteydessä. Yllättävää kyllä, tapausten määrä on jatkuvaasti lisääntynyt. Serivastatiinin yhteydessä raportoiduista 546 rabdomyolyyisitapauksesta 302 (55 %) oli sellaisia, joissa oli samanaikaisesti käytetty gemfibrotsiiliä. Yhdistelmähoitoin raportointilukujen ja yhdistelmälääkemääräysten osuuden välinen

epäsuhta viittaa siihen, että nämä kaksi lääketta aiheuttavat voimakkaan yhteisvaikutuksen, joka johtaa suurentuneeseen rbdomyolyysiriskiin. Lisäksi näyttää siltä, että serivastatiinin ja gemfibrotsiilin välinen yhteisvaikutus suurentaa munuaisten vajaatoiminnan, myosiitin, myopatian ja kuoleman riskiä.

Myös muiden statiinien kanssa käytetystä gemfibrotsiilista saadut tulokset viittaavat suurentuneeseen riskiin. Tosin epäsuhta yhdistelmähoidon raportointilukujen ja yhdistelmälääkemääräysten osuuden välillä on huomattavasti pienempi kuin serivastatiinin käytön yhteydessä.

Riski on yhtä epäsuhtainen, kun serivastatiinia määrätään yhtä aikaa klopido greelin kanssa. Niistä 45 haittavaikutusilmoituksesta, joissa näitä lääkkeitä oli käytetty yhtä aikaa, 20:ssä (44 %) raportoitiin rbdomyolyysistä.

Kuolemantapaukset

Vahvistetuissa rbdomyolyysitapauksissa kuolleisuusluku oli 7,6 %. Markkinoille tulon ja syyskuun lopun 2001 välisenä aikana Bayer sai 99 ilmoitusta kuolemantapauksista. Näistä suurin osa tapahtui Yhdysvalloissa (62,63 %). EU:n alueella ilmeni 21 tapausta (21,2 %) ja Japanissa ja muualla maailmassa joitain tapauksia. Suurin osa raportoiduista kuolemantapauksista ajoittui vuoteen 2001 (70,51 %). Vaikka serivastatiinin ja gemfibrotsiilin samanaikainen käyttö lisättiin Yhdysvalloissa vasta-aiheisiin jo vuonna 1999, yhdysvaltalaiset lääkärit määräsivät niitä edelleen yhdessä.

Rbdomyolyysin ja kuoleman välillä oli todennäköisesti yhteys 52 %:ssa tapauksista. Yhteys oli mahdollinen 33,7 %:ssa ja yhteyttä ei ollut lainkaan 14,3 %:ssa (ei ajallista yhteyttä, muu etiologia). Sukupuolten välillä ei ollut eroa. Kuolleiden keski-ikä oli 70,9 vuotta. Kuolemaan johtaneista tapauksista 36,4 %:lla oli yhdistelmähoito serivastatiini + gemfibrotsiili ja 17,7 %:lla serivastatiini + klopido greeli. Tässä yhteydessä on syytä panna merkille, että serivastatiinia saaneilla yleisin kuolinsyy oli rbdomyolyysi, kun taas muita statiineja saaneilla kuolinsyy oli useimmiten maksan vajaatoiminta. Serivastatiinia saaneilla kuolemaan johtanut maksan vajaatoimintaa oli 2–6 kertaa harvinaisempi kuin muita statiineja saaneilla. Serivastatiinin yhteydessä raportoitiin atorvastatiinia useammin fataali rbdomyolyysi. Käytettäessä serivastatiinia gemfibrotsiilin kanssa ne serivastatiiniannokset, joiden yhteydessä fataalia rbdomyolyysia raportoitiin, olivat pienempiä.

Postmarketing-tutkimukset

Saksassa tehtiin vuosina 1998 ja 1999 useita postmarketing-observaatiotutkimuksia (PMO). Kaiken kaikkiaan serivastatiinilla hoidettiin 43 366 hyperkolesterolemiapotilasta, joiden keskimääräinen ikä oli 59 vuotta. Observoinnin mediaaniaika oli 10 viikkoa. Aloitusannos oli joko 0,1 mg/vrk (15 %), 0,2 mg/vrk (56,7 %) tai 0,3 mg/vrk (26,3 %), ja annoksia pienennettiin ja suurennettiin näiden annosten välillä. Kolmeakymmentäkahta prosenttia potilaista oli aikaisemmin hoidettu lipidilääkityksellä ja 15 %:lla lääke oli ollut statiini.

Potilaista 172 (0,4 %) ilmoitti ainakin yhdestä myopatiaan viittaavasta haittatapahtumasta (suurentunut CK, myopatia, myosiitti, myalgia, myastenia, artralgia). Rbdomyolyysia ei havaittu. Näiden haittatapahtumien esiintymistiheyden ei havaittu olevan annosriippuvainen. Potilailla, joita oli aikaisemmin hoidettu statiinilla, mainittujen haittatapahtumien ilmaantuvuus oli kaksinkertainen verrattuna muihin ryhmiin (0,76 % vs. 0,35 %). Mainittujen haittatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi myös potilailla, jotka saivat samanaikaisesti lipidilääkitystä kuin niillä, jotka eivät sitä saaneet (0,58 % vs. 0,39 %).

Saksassa on lisäksi tehty kaksi post-marketing tutkimusta joiden tuloksia ei vielä ole julkistettu.

Farmakoepidemiologiset tutkimukset

Pacificare

Pacificare-tietokannan avulla on tehty useita farmakoepidemiologisia tutkimuksia. Ensimmäisessä potilaita seurattiin myopatian varalta 180 päivän ajan statiinilääkemääräyksen antamisen jälkeen ennalta määriteltujen kriteerien perusteella. Vaatimuksena oli myös, että myopatia ilmenee 30 päivän kuluessa statiinin määräämisestä ja lakkaa aiheuttajan tunnistamisen tai lääkityksen vaihdon jälkeen.

Kuudessatoista tapauksessa havaittiin mahdollinen tai todennäköinen hankinnainen munuaisten vajaatoiminta. Statiiniryhmässä kokonaisilmaantuvuus oli 1,6 / 10 000 potilasvuotta ja serivastatiiniryhmässä 0 / 10 000 potilasvuotta. Statiini- ja fibraattiryhmässä ilmaantuvuusluku oli 27,2 / 10 000 potilasvuotta. Seuranta-aikana ei ilmennyt yhtään fulminanttia maksan vajaatoimintatapausta.

Eri syistä johtuvia kuolemantapauksia oli yhteensä 992. Vakioimaton kuolleisuusluku oli serivastatiinille 8,3/1000 henkilövuotta, atorvastatiinille 7,9, simvastatiinille 10, pravastatiinille 10,8 ja fluvastatiinille 11,9. Fibraattiryhmässä vastaava luku oli 6,3 ja hoitamattomassa ryhmässä 4,2.

Mediplus

Tästä Isossa-Britanniassa ylläpidetystä tietokannasta haettiin tapauksia, joissa myopatiaa, myosiittia ja munuaisten vajaatoimintaa oli ilmennyt ensimmäistä kertaa statiinilääkityksen jälkeen. Jos potilaan saamaa statiinia ei ollut vaihdettu, analyysi toistettiin. Statiinien välillä ei näyttänyt olevan suurtakaan eroa myopatian tai munuaisten vajaatoiminnan vakioimattoman absoluuttisen riskin suhteen.

Lisätiedot

Myyntiluvan haltijan toimittama alkuperäisdokumentaatio herätti useita kysymyksiä, joihin CPMP pyysi lisäselvitystä. CPMP laati selvittämättömistä kysymyksistä luettelon (List of Outstanding Issues) joulukuussa 2001.

Serivastatiinin ja klopidogreelin yhteisvaikutukset

In vitro -tutkimukset

Klopidogreelin ja serivastatiinin mahdollista farmakokineettistä yhteisvaikutusta tutkittiin ihmisen maksan mikrosomeilla. Tulokset viittaavat siihen, että mahdolliset farmakokineettiset yhteisvaikutukset eivät johdu serivastatiinin CYP450-välitteisen metabolian estymisestä.

Kliiniset tutkimukset

Niin kutsutussa Princess-tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, pienentääkö heti sydäninfarktin jälkeen annettu serivastatiinihoito sairastuvuutta ja kuolleisuutta sydän- ja verisuonitauteihin. Potilaat satunnaistettiin joko ryhmään 0,4 mg tai plaseboryhmään. Annosta oli mahdollista nostaa 0,8 mg:aan. Tutkimus keskeytettiin serivastatiinin myynti- ja jakelukiellon jälkeen.

Haittavaikutusilmoitukset

Kun myyntiluvan haltijalle 30 päivään syyskuuta 2001 mennessä toimitettuja haittavaikutusilmoituksia tutkittiin tarkemmin, löydettiin 7 620 ilmoituksen joukosta 1 579 vahvistettua rabdomyolyysitapausta. Samanaikainen gemfibrotsiili- tai muu fibraattilääkitys löytyi 576 tapauksessa (36,5 %) ja samanaikainen klopidogreeli 246 tapauksessa (15,6 %). Kuudessa tapauksessa oli samanaikainen gemfibrotsiili- ja klopidogreelilääkitys. Suurimmassa osassa samanaikaisen klopidogreelilääkityksen yhteydessä raportoiduista rabdomyolyysitapauksista (85 %) serivastatiiniannos oli 0,4 tai 0,8 mg. Kuolemaan johtaneita tapauksia oli 17 (17,2 % kaikista kuolemantapauksista).

Kun serivastatiiniannostus oli 0,4 mg tai enemmän, rabdomyolyysin raportointiluvut suurenevät verrattaessa klopidogreeliä monoterapiaan. Kun serivastatiiniannos oli 0,8 mg, raportointiluvut olivat samaa luokkaa kuin samassa annostuksessa samanaikaisen gemfibrotsiilihoidon yhteydessä.

On laajaa kliinistä näyttöä siitä, että klopidogreelin ja serivastatiinin välillä on yhteisvaikutus, joka suurentaa serivastatiinin plasmapitoisuuksia ja tätä kautta myös rabdomyolyysin riskiä. *In vitro*

¹ Monoterapialla tarkoitetaan serivastatiinihoitoa ilman samanaikaista fibraatti- tai klopidogreelilääkitystä.

-tutkimuksista saatujen tulosten perusteella yhteisvaikutus ei näyttäisi johtuvan CYP450-välitteisen metabolian estymisestä. Vaikutusmekanismia ei edelleenkään tunneta. Kumpaakaan yhteisvaikutusta (serivastatiini-gemfibrotsiili ja serivastatiini-klopidogreeli) ei osattu odottaa serivastatiini metabolian perusteella. Koska yhteisvaikutuksen tarkkaa mekanismia ei tunneta, on hyvin vaikea ennakoida, kuinka monia muita rabdomyolyysin riskiä suurentavia yhteisvaikutuksia vielä saattaa ilmetä.

Myyntiluvan haltijan perustelut sille, että myopatian riski serivastatiiniannostuksessa 0,1–0,3 mg ei ole suurempi kuin muidenkaan statiinien ekvipotentissa annostuksessa

Kliinisissä kokeissa annettiin 8 804 potilaalle serivastatiinia 0,025–0,4 mg 8–24 viikon ajan. Näistä tutkimuksista saadut tulokset viittaavat siihen, että niiden potilaiden, joilla CK suurenee ≥ 10 x ULN, prosentuaalinen osuus on samaa luokkaa kaikissa annosmäärissä ja plasebossa. Pitkäaikaisessa käytössä (> 24 viikkoa) näkyi lievä nousu serivastatiiniannostuksen 0,4 mg kohdalla verrattaessa sitä pienempiin annoksiin ja muihin statiineihin. Myyntiluvan haltijan mukaan rabdomyolyysi on todennäköisin hoidon alussa ensimmäisten 6–12 viikon aikana, joten lyhytaikaisen käytön tulokset ovat tärkeimpiä.

Julkaistuista kliinisistä tutkimuksista saadut tulokset viittaavat siihen, että serivastatiinia käytettäessä vahvistamattoman rabdomyolyysin (sisältää nekin tapaukset, joissa vain CK suurenee tai vain lihasoireita ilmenee) riski on samaa luokkaa kuin muitakin statiineja käytettäessä.

Myyntiluvan haltija toimitti päivitetyn version FDA:n AERS-tietokantaan 7. päivään elokuuta 2001 mennessä tallennettujen hättäväsivustustuloksista (aikaisempi versio ulottui 31. päivään joulukuuta 2000).

Serivastatiinimonoterapian 0,2–0,8 mg yhteydessä ilmenneiden vahvistettujen rabdomyolyysitapausten raportointiluvut ovat muiden statiinien vastaavia lukuja suuremmat. Serivastatiinimonoterapian 0,2–0,4 mg yhteydessä raportointiluvut ovat simvastatiiniin (ekvipotenttiin annokseen verrattuna) ja atorvastatiiniin (ekvipotenttiin annokseen verrattuna) suuremmat. Kun serivastatiinia 0,4 ja 0,8 mg käytetään yhdessä gemfibrotsiilin kanssa, raportointiluvut ovat huomattavasti suuremmat kuin vastaavat luvut simvastatiinin ja atorvastatiinin ekvipotentissa annostuksessa.

Kun tarkastellaan samanaikaista serivastatiini- ja klopidogreelihoitoa saaneiden tuloksia, vahvistettujen rabdomyolyysin raportointiluku on suurempi. Vahvistettujen rabdomyolyysitapausten kokonaismäärä Yhdysvaltain ulkopuolella oli samanaikaisessa serivastatiini-klopidogreelihoitossa 16, joista neljä johti kuolemaan.

Muiden statiinien kanssa samanaikaisesti annetun klopidogreelihoitoon yhteydessä vahvistettuja rabdomyolyysitapauksia ei ilmennyt, poikkeuksena on kuitenkin simvastatiini, jonka yhteydessä raportoitiin 3 tapausta, mutta kuolemantapauksia ei ilmennyt. Kun tarkastellaan altistuslukuja, raportointiluku on huomattavasti korkeampi kuin serivastatiinilla.

Vahvistettujen rabdomyolyysitapausten kokonaismäärä Yhdysvalloissa oli samanaikaisessa serivastatiini-klopidogreelihoitossa 49. Serivastatiinin raportointiluku oli huomattavasti korkeampi kuin mitä havaitaan simvastatiinin tai pravastatiinin ja klopidogreelin yhdistelmähoidolla. Muista statiineista koskevia raportteja ei ollut saatavilla.

Taulukossa 8 on esitetty FDA:lle ennen 26. päivää kesäkuuta 2001 raportoidut kuolemaan johtaneet rabdomyolyysitapaukset statiineittain. Samat tiedot on hiljattain julkaistu New England Journal of Medicine -lehdessä.

Taulukko 8. Kuolemaan johtaneet rabdomyolyysitapaukset statiineittain (Yhdysvalloissa markkinoitavat statiinit, mukana tapaukset markkinoitulelulosta alkaen).

	Seriva	Atorva	Fluva	Lova	Prava	Simva	Yhteensä
--	--------	--------	-------	------	-------	-------	----------

Hyväksymispäivämäärä	26.6.1997	17.12.1996	31.12.1993	31.8.1987	31.10.1991	23.12.1991	
Kuolemaan johtaneet rabdomyolyysitapaukset	31	6	0	19	3	14	73
Raportointiluku (miljoonaa lääkemääräystä kohden)	3,16	0,04	0	0,19	0,04	0,12	0,15

Kuolemaan johtava rabdomyolyysi on harvinaista statiineja käyttävillä: raportointiluvut eivät useimmilla statiineilla yllä edes tasolle 1 tapaus/miljoona lääkemääräystä. Serivastatiinihoidon yhteydessä fataali rabdomyolyysi on kuitenkin 16–80 kertaa yleisempää kuin millään muulla statiinilla. Jos mukaan ei lasketa niitä tapauksia, joissa potilas sai samanaikaista gemfibrotsiilihoitoa, fataalin rabdomyolyysin raportointiluku on 1,9 / miljoona lääkemääräystä eli 10–50 kertaa suurempi kuin muiden statiinien vastaavat luvut. Näissä luvuissa ei ole mukana ilman samanaikaista klopidoogreelilääkitystä kuolleiden määrä.

Farmakoepidemiologiset tutkimukset

Yhdysvaltain PACIFIC HEALTHCARE -TUTKIMUS

Käytettävissä oli kolmannen PacifiCare / Prescription Solutions -tutkimuksen loppuraportti. Tutkimuksen alustava raportti oli mukana jo myyntiluvan haltijan toimittamassa ensimmäisessä dokumentaatioissa. Loppuraportin ja alustavan raportin välillä on se tärkeä ero, että munuaisten vajaatoiminta on määritelty eri kriteerein. Alustavassa tutkimusraportissa olivat mukana kaikki munuaisten vajaatoimintatapaukset, mutta loppuraportissa käytetyt kriteerit olivat tiukemmat ja antoivat tulokseksi hieman pienemmän tapausmäärän. Komorbiditeetti, samanaikainen lääkitys, kuolemantapaukset, maksareaktiot ja kuolleisuus oli loppuraportissa esitetty yksityiskohtaisemmin. Yleisesti ottaen tulokset olivat kuitenkin yhtäpitäviä aikaisempien raporttien kanssa. Samanaikainen gemfibrotsiilihoito oli 3,2 %:lla koehenkilöistä.

Myopatian vakioimaton riski vaihteli 0,59 %:sta (lovastatiini) 0,27 %:iin (pravastatiini). Serivastatiinia käytettäessä riski oli 0,54 %. Myopatian vakioitu kerroinsuhde samanaikaisessa serivastatiini- ja gemfibrotsiililääkityksessä verrattuna pravastatiiniin oli 10,5 (95 %:n luottamusväli 4,2–26,2). Minkään muun statiinin kerroinsuhde ei ollut merkitsevän korkea verrattuna yhdistelmähoidon pravastatiiniin. Myopatian vakioitu kerroinsuhde pelkässä serivastatiinihoidossa verrattuna pravastatiiniin oli 1,4 (95%:n luottamusväli 1,09–1,74). Fluvastatiinin ja atorvastatiinin suurentuneet kerroinsuhteet olivat yhtä korkeita verrattuna pelkkään pravastatiiniin.

Myopatiatapauksissa 6,2 % potilaista joutui sairaalahoitoon. Sairaalapotilaina diagnosoiduista tapauksista suurin osa (42 %) sai serivastatiinia. Heidän todennäköisyytensä saada samanaikaista gemfibrotsiililääkitystä oli suurempi kuin niillä, jotka joutuivat sairaalaan myopatian takia, tai muita statiineja saaneilla. Serivastatiinia saaneista myopatiapotilaista 61 % sai serivastatiinia $\leq 0,4$ mg ja 1 %:lla heistä annosta oli titrattu pienestä annoksesta suurempaan. Lääkitys oli vaihdettu 37 %:lla muusta statiinista serivastatiiniin, jonka annokset ovat pieniä. Eri statiinien välillä ei ollut eroja havaittujen ja odotettujen kuolleisuuslukujen välillä.

GPRD

GPRD-tutkimuksen alustava raportti toimitettiin CPMP:lle osana myyntiluvan haltijan toimittamaa ensimmäistä dokumentaatioerää. Tutkimuksen loppuraportissa oli mukana uusia potilaita, joten henkilövuosien määrä kasvoi.

Akuutin, sairaalan ulkopuolelta saadun munuaisten vajaatoiminnan kokonaisilmaantuvuus oli kaikissa tapauksissa 1,4/10 000. Akuutin munuaisten vajaatoiminnan ilmaantuvuusluku ei eronnut tilastollisesti eri statiineilla. Vain yhdessä akuutissa munuaisten vajaatoimintatapauksessa, jonka arvioitiin johtuvan murskavammasta, nähtiin merkkejä rabdomyolyysistä. Tällöin sairaalan ulkopuolelta saadun rabdomyolyysin ilmaantuvuusluvaksi saatiin 2,9 / miljoona henkilövuotta. Tutkimuksen seuranta-aikana ei tullut ilmi yhtään fulminanttia maksan vajaatoimintatapausta.

Eri syistä johtuvia kuolemantapauksia oli yhteensä 2 826. Vakioimaton kuolleisuusluku oli simvastatiinille 11,9, serivastatiinille 12,2, atorvastatiinille 11,0, pravastatiinille 10,8 ja fluvastatiinille 12,1/ 1 000 henkilövuotta. Fibraattiryhmässä vastaava luku oli 7,9, hoitamattomassa ryhmässä 5,5 ja lipidejä vähentävää lääkitystä saaneiden potilaiden noncompliance-vaiheessa 17,5. Kuolleisuusanalyysiä rajoitti se, ettei kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, kuten tupakointia, diabetesta ja korkeaa verenpainetta, ollut seurattu.

Tiivistelmänä voidaan todeta, että GPRD-tutkimuksessa ei tullut esiin tilastollisesti merkitsevää eroa akuutin, sairaalan ulkopuolelta hankitun munuaisten vajaatoiminnan riskissä tai eri syistä aiheutuvassa kuolleisuudessa serivastatiinin ja simvastatiinin välillä. Yhtään statiinin käyttöön liittyvää rabdomyolyysitapausta ei havaittu. On kuitenkin pidettävä mielessä, että serivastatiinia (ja ylipäänsä statiineja) saaneiden määrä oli pieni (3 309 potilasta). Tästä syystä tämän tutkimuksen perusteella ei voida tehdä johtopäätöksiä vakavan annosriippuvaisen myotoksisuuden tai eri statiinien myotoksisuuden suhteen.

POHDINTA

Yleisimmät statiinilääkitykseen liittyvät haittavaikutukset ovat lieviä, kuten maha-suolikanavan vaivat, päänsärky, lihassärky, keskushermosto-oireet ja unihäiriöt. Hepatotoksisuus ja myopatiat ovat kliinisesti merkittävimpiä haittavaikutuksia. Serivastatiinin turvallisuusprofiili, jos myopatian riskiä ei oteta huomioon, ei näytä eroavan muiden statiinien turvallisuusprofiilista. Julkaistuissa tutkimuksissa raportoidut vertailut viittaavat siihen, että maksaan liittyvien ja vakavien haittatapahtumien riski voi olla pienempi serivastatiinia käytettäessä.

Serivastatiinilla tehtyjen kliinisten tutkimusten yhdistetystä analyysistä saadut tulokset osoittavat, että lihasvaurioon viittaavien haittatapahtumien (mukaan lukien $CK \geq 10 \times ULN$) ilmaantuvuus suurenee annoksen mukaan. Kun serivastatiiniannostus on 0,8 mg, CK-pitoisuuden $>10 \times ULN$ ilmaantuvuusluku on 3 kertaa suurempi kuin annoksen ollessa 0,4 mg (2,0 % vs. 0,6 %). Ilmaantuvuusluku oli 6 kertaa suurempi kuin muita statiineja käytettäessä (2,0 % vs. 0,35 %).

Statiinien turvallisuudesta julkaistujen tutkimusten mukaan serivastatiini on yhteydessä rabdomyolyysiriskin lisääntymiseen, kun sitä verrataan muiden statiinien ekvipotenttien annosten aiheuttamaan riskiin. Riskin suureneminen on erityisen selvä annostuksessa 0,8 mg, jota käytettäessä rabdomyolyysin ilmaantuvuus on 4–10 kertaa suurempi kuin muita statiineja käytettäessä. Tosin käytettäessä annostusta 0,4 mg rabdomyolyysin ilmaantuvuusluku on 2 kertaa suurempi kuin muiden statiinien yhteydessä. Myyntiluvan haltijan mukaan kliinisten tutkimusten aikana raportoitujen rabdomyolyysitapausten määrä on vähäinen, joten serivastatiiniin liittyvä muita statiineja suurempi ilmaantuvuus on asia, johon tulee suhtautua varauksellisesti. Tämä kannanotto hyväksytään. On kuitenkin syytä pitää mielessä, että tutkimusten koon ja potilasaineistojen luonteen (erittäin valikoitunut ja tarkkaan seurattu) vuoksi tapauksien vähäinen lukumäärä ei ole yllättävää.

FDA:n tietokannasta kerätyt uudet tulokset viittaavat siihen, että vahvistettujen rabdomyolyysitapausten raportointiluku monoterapiana annetun serivastatiinin 0,2–0,8 mg yhteydessä on suurempi kuin vastaava luku muiden statiinien yhteydessä.

Yhdistelmähoidossa serivastatiini 0,4 ja 0,8 mg + gemfibrotsiili raportointiluvut ovat huomattavasti suuremmat kuin käytettäessä ekvipotenttia simvastatiini- ja atorvastatiiniannosta. Samanaikaista serivastatiini- ja klopidoogreelihoitoa saaneista potilaista saatujen tulosten perusteella vahvistetun rabdomyolyysin raportointiluku on suurempi.

Yhdysvalloissa ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa tehdyt farmakoepidemiologiset tutkimukset eivät viittaa siihen, että monoterapiana annetun serivastatiinin aiheuttama myopatiariski olisi muita statiineja suurempi. Tosin näissä tutkimuksissa käytetyt menetelmät herättivät keskustelua, joten on vaikea tehdä johtopäätöksiä eri statiinien aiheuttamasta riskistä. Yhdysvalloissa tehdyt tutkimukset vahvistavat, että käytettäessä samanaikaisesti serivastatiinia ja gemfibrotsiilia myopatiariski on suurentunut.

PRINCESS-tutkimuksesta ja haittavaikutusilmoituksista saadut tulokset viittaavat vahvasti siihen, että yhdistelmähoito serivastatiinilla ja klopidogreelillä suurentaa rabdomyolyysin riskiä ja että tämä johtuu todennäköisesti näiden kahden lääkeaineen välisestä yhteisvaikutuksesta. Farmakokineettistä yhteisvaikutusta ei ole tutkittu terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä tutkimuksissa, mutta nykyinen näyttö ei viittaa farmakodynaamiseen yhteisvaikutukseen. On myös syytä muistaa, että tämän mahdollisen yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta.

Ilmeistä on, että serivastatiinin yhteisvaikutusta gemfibrotsiilin tai klopidogreelin kanssa ei olisi voitu ennustaa sen perusteella, mitä niiden metaboliasta tiedetään. Vaikka serivastatiinin myyntilupa on nyt peruttu, olisi tärkeää selvittää ne mekanismit, jotka selittäisivät serivastatiinin rabdomyolyysia aiheuttavat vaikutukset ja yhteisvaikutukset gemfibrotsiilin ja klopidogreelin kanssa, koska nämä mekanismit vaikuttavat merkittävästi serivastatiinin hyöty-/riskisuhteeseen.

JOHTOPÄÄTÖKSET

Serivastatiini alentaa tehokkaasti ja annoksesta riippuen kokonaiskolesterolia, LDL-kolesterolia, triglyseridejä ja apolipoproteiini B₁₀₀ sekä lisää HDL-kolesterolia. Atorvastatiini ja simvastatiini saattavat niille hyväksytyillä suuremmilla annoksilla olla tehokkaampia. Serivastatiinin, toisin kuin eräiden muiden statiinien, tehokkuudesta sepelvaltimotaudin primaari- tai sekundaariehkäisyssä ei ole tutkimustietoa, mutta ei ole syytä epäillä, etteikö se olisi hyödyllistä.

On pitävää näyttöä siitä, että serivastatiinin rabdomyolyysiriskiä suurentava vaikutus on yhteydessä annoksen suuruuteen. Haittavaikutusilmoituksista on saatu viitteitä siitä, että myotoksisuusriski kasvaa erityisesti annoksen ollessa 0,4 mg ja sitä suurempi.

Haittavaikutusilmoitukset osoittavat, että rabdomyolyysin raportointiluku, mukaan lukien kuolemantapaukset, on suurempi serivastatiinin kuin muiden statiinien yhteydessä. Tämä havainto pitää paikkansa myös siinä tapauksessa, että tarkasteluun ei oteta mukaan raportteja, joissa on selvitetty interaktioita muiden valmisteiden kanssa.

Farmakoepidemiologiset tutkimukset eivät viittaa siihen, että monoterapiana annettu serivastatiini suurentaisi rabdomyolyysin riskiä, mutta ne vahvistavat, että samanaikainen gemfibrotsiililääkitys suurentaa rabdomyolyysin riskiä.

Kun serivastatiinia annetaan samanaikaisesti gemfibrotsiilin tai klopidogreelin kanssa, rabdomyolyysin riski kasvaa huomattavasti. Serivastatiiniin liittyviä mahdollisia yhteisvaikutuksia ei ole pystytty ennakoimaan, mikä on tärkeä seikka lääkeaineen hyöty-/riskisuhteen kannalta. Yhdysvalloista saatujen kokemusten valossa lienee mahdotonta välttää serivastatiinin määräämistä samaan aikaan muiden mahdollisia yhteisvaikutuksia aiheuttavien lääkeaineiden kanssa.

Edellä olevan perusteella CPMP katsoo, että kaikkien aiemmin hyväksytyjen serivastatiiniannosten hyöty-/riskisuhde on tavanomaisissa käyttöolosuhteissa epäedullinen.

MYYNTILUVAN PERUUTTAMISEN PERUSTEET

Ottaen huomioon, että

– huolimatta myyntiluvan haltijoiden aikomuksesta vetää kaikki tunnustamisenmenettelyllä hyväksytyt serivastatiinia sisältävät lääkevalmisteet pois markkinoilta, CPMP päätti jatkaa direktiivin 2001/83/EY

36 artiklan mukaisessa asiassa tehdyn pyynnön käsittelyä, koska kyseessä on kansanterveyteen liittyvä asia,

– CPMP totesi, että serivastatiinia sisältävät lääkevalmisteet ovat tehokkaita hyperlipidemian hoidossa, mutta että niillä ei ole erityistä terapeutista hyötyä verrattuna muihin vastaaviin lääkeaineisiin,

– CPMP totesi, että serivastatiinia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuusprofiili on ongelmallinen erityisesti rabdomyolyyysin osalta,

– serivastatiinin samanaikainen käyttö gemfibrotsiilin tai klopidogreelin kanssa lisää suuresti rabdomyolyyysin riskiä. Näitä yhteisvaikutuksia ei ole osattu ennustaa sen perusteella, mitä nykyisin tiedetään näiden lääkeaineiden metaboliasta,

– CPMP katsoi, että koska mahdollisia lääkkeiden välisiä yhteisvaikutuksia ei ole pystytty ennustamaan ja koska niiden samanaikaista määräämistä muiden mahdollisesti yhteisvaikutuksia aiheuttavien lääkeaineiden kanssa on vaikea estää, serivastatiinin käyttö on edelleen terveysriski,

– CPMP katsoi esitetyn aineiston perusteella, että serivastatiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-/riskisuhde on epäedullinen,

CPMP suositti keskinäisessä tunnustamismenettelyssä hyväksytyjen serivastatiinia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupien peruuttamista (ks. Liite I), koska se katsoo, että nämä valmisteet ovat terveydelle vaarallisia tavanomaisissa käyttöolosuhteissa.