

## **ALLEGATO I**

**ELENCO DEI NOMI DEL MEDICINALE, DELLE FORME FARMACEUTICHE, DEI  
DOSAGGI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLARI DELLE  
AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO, DEI CONTENITORI E DEI  
CONTENUTI DELLE CONFEZIONI NEGLI STATI MEMBRI**

**ALLEGATO I**

<b><u>Stato membro</u></b>	<b><u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u></b>	<b><u>Nome di fantasia</u></b>	<b><u>Dosaggio</u></b>	<b><u>Forma farmaceutica</u></b>	<b><u>Via di somministrazione</u></b>	<b><u>Contenitore</u></b>	<b><u>Dimensione della confezione</u></b>
<b>AUSTRIA</b>	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>AUSTRIA</b>	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>AUSTRIA</b>	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	30 compresse
<b>AUSTRIA</b>	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	30 compresse
<b>AUSTRIA</b>	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Liposterol	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	30 compresse

<b>BELGIO</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>BELGIO</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>BELGIO</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>BELGIO</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>BELGIO</b>	Fournier Pharma S.A. Rue des Trois Arbres, 16b B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>DANIMARCA</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	28 compresse

<b>DANIMARCA</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	28 e 98 compresse
<b>DANIMARCA</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	28 e 98 compresse
<b>DANIMARCA</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	28 e 98 compresse
<b>FINLANDIA</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>FINLANDIA</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>FINLANDIA</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse

<b>FINLANDIA</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>FRANCIA</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 compresse 160 compresse (ospedale)
<b>FRANCIA</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28 e 30 compresse 50, 98, 100 e 160 compresse (ospedale)
<b>FRANCIA</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28 e 30 compresse 50, 98, 100 e 160 compresse (ospedale)
<b>FRANCIA</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28 e 30 compresse 50, 98, 100 e 160 compresse (ospedale)

<b>FRANCIA</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 compresse 160 compresse (ospedale)
<b>FRANCIA</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 compresse 160 compresse (ospedale)
<b>FRANCIA</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28 e 30 compresse 50, 98, 100 e 160 compresse (ospedale)
<b>FRANCIA</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28 e 30 compresse 50, 98, 100 e 160 compresse (ospedale)
<b>GERMANIA</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)

<b>GERMANIA</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>GERMANIA</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>GERMANIA</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)
<b>GERMANIA</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>GERMANIA</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>GERMANIA</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>GERMANIA</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)

<b>GERMANIA</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>GERMANIA</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>GERMANIA</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>GERMANIA</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	20, 30, 50, 100 (OP) 20 (UM)
<b>GRECIA</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 28, 30, 50, 98 e 100 compresse
<b>GRECIA</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 28, 30, 50, 98 e 100 compresse
<b>GRECIA</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 28, 30, 50, 98 e 100 compresse
<b>GRECIA</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse



<b>GRECIA</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 28, 30, 50, 98 e 100 compresse
<b>GRECIA</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 28, 30, 50, 98 e 100 compresse
<b>GRECIA</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 28, 30, 50, 98 e 100 compresse
<b>GRECIA</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>ISLANDA</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	28 e 98 compresse
<b>ISLANDA</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	28 compresse
<b>ISLANDA</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	98 compresse

<b>ISLANDA</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	28 e 98 compresse
<b>IRLANDA</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>IRLANDA</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>IRLANDA</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>IRLANDA</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>ITALIA</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 28 e 98 compresse

<b>ITALIA</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 28 e 98 compresse
<b>ITALIA</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 28 e 98 compresse
<b>ITALIA</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>ITALIA</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 28 e 98 compresse
<b>ITALIA</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 28 e 98 compresse
<b>ITALIA</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 28 e 98 compresse
<b>ITALIA</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse

<b>ITALIA</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 28 e 98 compresse
<b>ITALIA</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 28 e 98 compresse
<b>ITALIA</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 28 e 98 compresse
<b>ITALIA</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>LUSSEMBURGO</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>LUSSEMBURGO</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>LUSSEMBURGO</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse

<b>LUSSEMBURGO</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>LUSSEMBURGO</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>LUSSEMBURGO</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>LUSSEMBURGO</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>LUSSEMBURGO</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98 e 100 compresse
<b>PAESI BASSI</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,1 mg	Compressa rivestita con film s	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>PAESI BASSI</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,2 mg	Compressa rivestita con film s	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse

<b>PAESI BASSI</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,3 mg	Compressa rivestita con film s	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>PAESI BASSI</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,4 mg	Compressa rivestita con film s	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>PORTOGALLO</b>	Fournier Farmacêutica Portugal Lda. PRT Avenida Eng. Duarte Pacheco Amoreiras P-1070 Lisboa	Cholstat	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>PORTOGALLO</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14 e 28 compresse
<b>PORTOGALLO</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 28 e 56 compresse
<b>PORTOGALLO</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 28 e 56 compresse
<b>PORTOGALLO</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse

<b>SPAGNA</b>	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	28 compresse
<b>SPAGNA</b>	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	28 compresse
<b>SPAGNA</b>	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	28 compresse
<b>SPAGNA</b>	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	28 compresse
<b>SPAGNA</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	28 compresse
<b>SPAGNA</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	28 compresse
<b>SPAGNA</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	28 compresse

<b>SPAGNA</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,4 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale	Blister	28 compresse
<b>SVEZIA</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>SVEZIA</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>SVEZIA</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>SVEZIA</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>REGNO UNITO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,1 mg	Compresa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse



<b>REGNO UNITO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>REGNO UNITO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>REGNO UNITO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>REGNO UNITO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>REGNO UNITO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse

<b>REGNO UNITO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>REGNO UNITO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>REGNO UNITO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>REGNO UNITO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>REGNO UNITO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse

<b>REGNO UNITO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>REGNO UNITO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,1 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>REGNO UNITO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,2 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>REGNO UNITO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,3 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse
<b>REGNO UNITO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,4 mg	Compressa rivestita con film	Uso orale	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 compresse

**ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DEL RITIRO DELLE AUTORIZZAZIONI  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO PRESENTATI DALL'EMEA**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DELLE SPECIALITÀ MEDICINALI CONTENENTI CERIVASTATINA AUTORIZZATE NEL QUADRO DELLA PROCEDURA DI MUTUO RICONOSCIMENTO

La Cerivastatina (Lipobay) è un inibitore dell'HMG CoA reduttasi approvato in Europa con il sistema del mutuo riconoscimento alle dosi di 0,1-0,4 mg per il trattamento dell'iperlipidemia. Sin da quando il Lipobay è stato autorizzato all'interno dell'Unione europea, nelle informazioni relative al prodotto sono state incluse avvertenze sul rischio di miopatie, tra cui la rabdomiolisi, ed avvertenze relative all'interazione con gemfibrozil. Negli USA, nel 1999, alle informazioni relative al prodotto è stata aggiunta una controindicazione specifica nei confronti della prescrizione concomitante di gemfibrozil.

In Europa, l'aggiornamento delle informazioni relative al prodotto sul Lipobay (variazione di tipo II), era in discussione allorché le autorità spagnole manifestarono preoccupazioni legate ad un numero di segnalazioni avvenute in Spagna, di casi fatali di rabdomiolisi associate al Lipobay. Le preoccupazioni riguardavano un possibile incremento del rischio di rabdomiolisi associato all'uso di cerivastatina – particolarmente in combinazione con gemfibrozil. Le successive discussioni tra il Regno Unito, in qualità di Stato membro di riferimento per il Lipobay, la Spagna ed il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (MAH – marketing authorization holder), la Bayer, hanno portato, il 25/26 giugno, all'adozione di una misura di sicurezza restrittiva urgente. Di seguito sono riportate le modifiche apportate al Riassunto delle caratteristiche del prodotto (SPC – Summary of Product Characteristics): l'introduzione di una controindicazione all'uso concomitante di cerivastatina e gemfibrozil, la restrizione della dose massima a 0,4 mg ed il rafforzamento dell'importanza della titolazione.

L'8 agosto 2001 la Bayer ha annunciato la sospensione volontaria della commercializzazione e della distribuzione della cerivastatina sia sul mercato europeo che su quello statunitense in attesa di un'ulteriore valutazione del rischio di rabdomiolisi associata all'uso del farmaco.

Il 19 settembre 2001 il Portogallo ha notificato all'EMA un atto di deferimento in base all'articolo 15a della direttiva 75/319/CEE (ora articolo 36 della direttiva 2001/83/CE) relativo a tutte le specialità medicinali contenenti cerivastatina approvate in base alla procedura di mutuo riconoscimento. Il Portogallo ha richiesto lo svolgimento di una valutazione completa dei rischi/benefici associati all'uso di cerivastatina proprio per le preoccupazioni legate ad un possibile aumentato rischio di rabdomiolisi.

### PANORAMICA SULL'EFFICACIA

Al CPMP si è tenuta una discussione sull'efficacia delle specialità medicinali contenenti cerivastatina basata sulle relazioni di valutazione del relatore e del co-relatore e sui dati presentati dal MAH. Di seguito sono riassunti i punti principali.

#### **Analisi congiunta dell'efficacia in base alle sperimentazioni cliniche**

L'analisi ha considerato 19 studi controllati randomizzati, in doppio cieco, placebo e/o attivo condotti tra l'estate 1992 e l'estate 2000. Gli studi sono stati svolti su 7568 pazienti, in maggioranza affetti da ipercolesterolemia, sebbene alcuni di essi fossero affetti sia da iperlipidemia che da ipertrigliceridemia.

La tabella 1 mostra le modifiche nei parametri relativi ai lipidi dopo 8 settimane di trattamento. La riduzione del colesterolo LDL (C-LDL) per tutti i dosaggi di cerivastatina differisce significativamente dal placebo ( $p < 0,0001$ ), ed oscilla tra  $-22,7\%$  (0,1 mg) e  $-41,9\%$  (0,8 mg) dopo 8 settimane di trattamento. Anche la differenza tra i diversi dosaggi di cerivastatina è significativa ( $p < 0,01$ ). Gli effetti sul C-LDL, sebbene conservati, sono leggermente più bassi dopo 52 settimane di trattamento.

Tabella 1: Modifiche nei parametri relativi ai lipidi dopo 8 settimane di trattamento – popolazione ITT, medie LS elaborate

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

### Confronto di efficacia tra statine

I dati pubblicati riguardo l'efficacia comparativa tra statine forniscono indicazioni sui dosaggi equipotenti in grado di ridurre il colesterolo LDL, riportati nella tabella 2. Dosaggi di 10 mg di simvastatina, 20 mg di lovastatina, 20 mg di pravastatina, 40 mg di fluvastatina o 0,2 mg di cerivastatina hanno indotto una diminuzione del colesterolo LDL del 27%. Ciò è in accordo con l'analisi dei dati pubblicati sulle sperimentazioni cliniche effettuata dal MAH.

Tabella 2: Confronto di efficacia tra le sei statine attualmente disponibili sui lipidi e sulle lipoproteine in pazienti non affetti da ipertrigliceridemia (adattato da Maron et al., Circulation 2000;101:207-213)

Dosaggio equipotente di statina (mg)						Cambiam. dei livelli di lipidi e lipoproteine			
Atorva	Simva	Lova	Prava	Fluva	Ceriva	TC	C-LDL	C-HDL	Triglic
----	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%

La revisione dei dati originali forniti dal MAH ha indicato diversi argomenti sui quali il CPMP ha richiesto ulteriori informazioni. I dati aggiuntivi hanno suggerito che 0,4 mg di cerivastatina inducono una diminuzione di colesterolo equivalente a 10 mg di atorvastatina, 20 mg di simvastatina o 40 mg di pravastatina.

### Studi di prevenzione primari e secondari

Sperimentazioni cliniche su larga scala relative a lovastatina, pravastatina e simvastatina hanno dimostrato i benefici legati all'uso di statine sia nella prevenzione primaria e secondaria di cardiopatie sia nella prevenzione a lungo termine. Nessun dato del genere è disponibile per la cerivastatina.

## CONCLUSIONI DEL CPMP SULL'EFFICACIA

La cerivastatina è in grado di ridurre efficacemente ed in modo dose-dipendente (0,1-0,8 mg/die) il colesterolo totale, il colesterolo LDL, i trigliceridi e di aumentare il colesterolo HDL. In base alla documentazione presentata, la dose giornaliera di 0,4 mg, corrispondente al dosaggio massimo approvato nel quadro della procedura di mutuo riconoscimento, dovrebbe garantire una efficacia nella diminuzione del colesterolo equivalente a 10 mg di atorvastatina, 20 mg di simvastatina o 40 mg di pravastatina/die. I dati suggeriscono che è possibile ottenere una maggiore efficacia ai dosaggi massimi consentiti di atorvastatina o simvastatina. Non sono state completate sperimentazioni sull'efficacia della cerivastatina nella prevenzione primaria o secondaria delle cardiopatie coronariche. Tuttavia, non c'è ragione di credere che l'effetto favorevole osservato per le altre statine non possa ottenersi anche con cerivastatina.

## PANORAMICA SULLA SICUREZZA

Al CPMP si è svolta una discussione sulla sicurezza delle specialità medicinali contenenti cerivastatina basata sulle relazioni di valutazione del relatore e del co-relatore e sui dati presentati dal MAH.

Di seguito sono riassunti i punti principali.

Gli effetti collaterali più comuni associati alle statine comprendono disturbi gastrointestinali, cefalea, mialgia, dispepsia, alterazioni a carico del sistema nervoso centrale e disturbi del sonno. Gli effetti collaterali più gravi sono l'epatotossicità e le miopatie, tra cui la rabdomiolisi.

### **Dati pre-clinici**

Dati tossicologici confermano la mitotossicità della cerivastatina.

### **Dati farmacocinetici**

La cerivastatina è assorbita prontamente e completamente (98%) dal tratto gastrointestinale con picchi di concentrazione plasmatica entro 2-3 ore dalla somministrazione della dose ed un successivo decadimento mono-esponenziale. Le farmacocinetiche della cerivastatina sono lineari: la concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) e l'area sotto la curva (AUC) aumentano proporzionalmente alla dose nell'intervallo di dosaggio compreso tra 0,05 e 0,8 mg. Al 60% la biodisponibilità di cerivastatina è superiore a quella relativa ad ogni altra statina.

La cerivastatina è eliminata esclusivamente attraverso il metabolismo epatico. I metaboliti M-1 (demetilati) ed il metabolita M-23 (idrossilato) rappresentano i due percorsi metabolici con la formazione di M-1 catalizzata dai citocromi P450 CYP2C8 e CYP3A4 ed M-23 catalizzata unicamente dal citocromo CYP2C8. Un terzo metabolita minore (M-24) non è rilevabile nel plasma umano. Tutti e tre i metaboliti sono inibitori attivi della HMG CoA reduttasi con una efficacia simile a quella del farmaco di partenza. Approssimativamente, il 70% del farmaco somministrato è eliminato sotto forma di metabolita, nelle feci ed il 30% nelle urine.

### **Effetti farmacocinetici delle interazioni**

Dosaggi massimi dei potenti inibitori del CYP3A4, eritromicina e itraconazolo, provocano un aumento fino al 50% delle concentrazioni di cerivastatina senza alcun effetto sui parametri di sicurezza o sulla tollerabilità, valutati negli studi sulle interazioni. Tuttavia, la potenzialità delle interazioni tra cerivastatina e inibitori del CYP2C8 o l'effetto degli agenti che inducono l'enzima CYP sulla biodisponibilità di cerivastatina non sono state adeguatamente indagate.

Nel maggio 2001, il MAH ha condotto un'indagine sulle potenziali interazioni farmacocinetiche con il gemfibrozil effettuando uno studio randomizzato a due vie incrociato volto a valutare l'influenza, sulla farmacocinetica di un'unica dose orale di 0,2 mg di cerivastatina, di un trattamento con 600 mg bid di gemfibrozil effettuato 3 giorni prima o contemporaneamente alla somministrazione della statina. Il rapporto tra l'AUC della terapia concomitante e quello della monoterapia è pari a 4,22 (3,48-5,12). Allo stesso modo, il rapporto tra le  $C_{max}$  è pari a 1,82 (1,52-2,17). Inoltre, i profili individuali concentrazione plasmatica/tempo hanno evidenziato una esposizione sistemica prolungata ed emivite di eliminazione alterate. Ciò indica una interazione sostanziale tra i due farmaci.

### **Dati delle sperimentazioni cliniche**

Il MAH ha fornito un'analisi congiunta di 19 sperimentazioni svolte tra l'estate 1992 e l'estate 2000. Gli studi erano tutti randomizzati, in doppio cieco con almeno un braccio di controllo e della durata minima di 8 settimane. Sei studi (3506 pazienti) hanno avuto una durata prolungata (48-100 settimane) e, in questo senso, costituiscono una popolazione di sicurezza di "lungo periodo". I dati relativi alla sicurezza di breve periodo sono stati confrontati con i dati congiunti del placebo mentre la sicurezza di lungo periodo è stata confrontata con i dati relativi ad un gruppo congiunto formato da pazienti trattati con lovastatina, simvastatina, fluvastatina e pravastatina.

Come mostrato in tabella 3, in seguito ad un trattamento di breve durata, si verifica un aumento di CPK > 10xULN (Valore massimo normale) che è simile nei pazienti trattati con cerivastatina a dosi comprese tra 0,2 mg e 0,4 mg. Nel caso di pazienti trattati con 0,8 mg l'aumento è di 7 volte.

Tabella 3: Incremento del valore di CPK (livelli basali normali e bassi) conseguente ad un trattamento di "breve durata"

Livello di incremento	Cerivastatina					Placebo
	0,1mg	0,2mg	0,3mg	0,4mg	0,8mg	
> 1xULN	13,2%	12,9%	15,9%	16,4%	24,6%	10,4%
> 3xULN	0,9%	1,0%	1,2%	1,7%	3,8%	1,0%
> 5xULN	0,1%	0,5%	0,3%	0,8%	2,3%	0,6%
>10xULN	0,0%	0,2%	0,2%	0,2%	1,4%	0,2%

Sia nel caso di analisi di lunga che di breve durata, gli apparati interessati più frequentemente sono stati: il corpo nel suo insieme, l'apparato digestivo e l'apparato respiratorio. Per molti apparati, le altre statine hanno avuto un'incidenza di reazioni negative simile a quella manifestata per la cerivastatina. L'incidenza di reazioni che indicano la presenza di alterazioni a carico del sistema muscolare indotte dal farmaco (aumento di CPK, mialgia, dolori alle gambe, artralgia), è maggiore per 0,8 mg di cerivastatina rispetto a dosaggi inferiori dello stesso farmaco e di altre statine. A concentrazioni pari a 0,8 mg l'incidenza di un aumento di CPK è circa doppia rispetto a quella osservata con altre statine. Un andamento simile si verifica nel caso di reazioni negative che portano all'interruzione del trattamento.

Tabella 4: Incremento del valore di CPK (livelli basali normali e bassi) conseguente ad un trattamento di "lunga durata"

Livello di incremento	Cerivastatina					Altre statine
	0,1mg	0,2mg	0,3mg	0,4mg	0,8mg	
> 1xULN	29,8%	25,8%	30,9%	30,6%	39,2%	27,0%
> 3xULN	2,2%	2,6%	2,4%	3,9%	58,8%	2,6%
> 5xULN	0,2%	1,0%	0,9%	2,1%	3,5%	1,1%
>10xULN	0,0%	0,3%	0,4%	0,6%	2,0%	0,3%

Come si può vedere dalla tabella 4, in seguito ad un trattamento di lunga durata con cerivastatina a dosi comprese tra 0,1 mg e 0,3 mg, la percentuale di pazienti in cui si verifica un innalzamento del valore di CPK>10xULN è simile a quella osservata per altre statine. Tale percentuale aumenta leggermente per dosaggi di cerivastatina di 0,4 mg (circa 2 volte), mentre in pazienti trattati con 0,8 mg di cerivastatina l'incremento è di circa 7 volte. Un'analisi condotta per età e sesso mette in evidenza che il maggiore incremento di CPK>5xULN si osserva in un gruppo di donne anziane (età superiore a 65 anni) trattate con 0,8 mg di cerivastatina, fatto che potrebbe indicare un potenziale gruppo a rischio.

Complessivamente, le incidenze di tutte le reazioni negative mostrano un incremento dose-dipendente nelle sperimentazioni di breve durata. L'incremento dose-dipendente è meno pronunciato nel caso di sperimentazioni di lunga durata, nelle quali non è stata evidenziata differenza tra pazienti trattati con 0,4 mg e 0,8 mg di cerivastatina. Ciò può essere dovuto al numero ridotto di sperimentazioni con alti dosaggi di farmaco. Un andamento simile è stato osservato nel caso di reazioni negative gravi e reazioni negative che portano all'interruzione del trattamento.

L'incidenza di reazioni negative che potrebbero indicare alterazioni muscolari indotte dal farmaco (aumento di CPK, mialgia, dolori alle gambe, artralgia), è chiaramente maggiore per 0,8 mg di cerivastatina rispetto a dosaggi inferiori dello stesso farmaco e di altre statine. Per trattamenti di breve durata con concentrazioni di cerivastatina  $\leq$  0,4 mg la percentuale di pazienti interessati da un incremento di CPK>10xULN è simile per tutti i dosaggi e comparabile con il placebo. Tuttavia, i dati relativi a sperimentazioni di lunga durata mostrano un leggero incremento (circa 2 volte) in pazienti trattati con 0,4 mg rispetto a quelli trattati con dosaggi inferiori o con altre statine. Nel caso di un trattamento di lunga durata con dosaggi pari a 0,8 mg l'incidenza di CPK >10xULN è approssimativamente 3 volte quella di pazienti trattati con 0,4 mg di cerivastatina e 7 volte quella di pazienti trattati con altre statine. Non ci sono segnalazioni di rabdomiolisi in nessun gruppo di trattamento. Ciò non sorprende dato che quella in esame è probabilmente una popolazione altamente selezionata e controllata con cura.



### Confronto dei dati relativi alla sicurezza derivanti da sperimentazioni pubblicate

Il MHA ha svolto una ricerca bibliografica sulla sicurezza delle statine e delle combinazioni statina-fibrato. Le Tabelle 5 e 6 riportano l'incidenza di rabdomiolisi (confermata e non confermata), l'aumento delle transaminasi che hanno portato all'interruzione del trattamento e le reazioni negative gravi (SAE – serious adverse events) per dosi di cerivastatina di 0,4 mg e 0,8 mg e dosi equivalenti di altre statine.

Tabella 5: Incidenza di rabdomiolisi (confermata (c) e non confermata (u), incremento AST/ALT e reazioni negative gravi (SAE) con 0,4 mg di cerivastatina e dosaggi equivalenti di altre statine.

Dosaggio (mg/giorno)	Incidenza (%)				
	Rabdo (C)	Rabdo (U)	ALT/AST>3xULN	Interruz. per AE	SAE
Cerivastatina 0,4 mg	0,08	1,67	0,24	0,99	0,79
Atorvastatina 10mg	0,04	0,52	0,24	2,05	0,76
Simvastatina 20mg	0	2,08	0,41	0,78	0,20
Lovastatina 40mg	0,04	1,24	0,65	9,81	5,35
Fluvastatina 80mg	0	0,77	0	5,45	2,7
Pravastatina 40mg	0	2,29	1,23	2,11	5,25

Tabella 6: Incidenza rabdomiolisi (confermata (c) e non confermata (u), incremento AST/ALT e reazioni negative gravi (SAE) con 0,8 mg di cerivastatina e dosaggi equivalenti di altre statine.

Dosaggio (mg/giorno)	Incidenza (%)				
	Rabdo (C)	Rabdo (U)	ALT/AST >3xULN	Interruz. per AE	SAE
Cerivastatina 0,8 mg	0,37	1,21	0,44	1,14	0,57
Atorvastatina 20mg	0	1,69	0,22	0,90	1,41
Simvastatina 40mg	0,02	1,22	0,64	2,62	1,48
Lovastatina 80mg	0,09	1,43	0,89	4,16	5,91
Pravastatina 80mg*	0	0,62	1,0	1,0	0

\*Non autorizzata all'interno dell'Unione europea

Questi dati suggeriscono che l'incidenza di casi confermati di rabdomiolisi legati all'uso di 0,4 mg e 0,8 mg di cerivastatina, in sperimentazioni pubblicate, è maggiore che per le altre statine. Ciò non è vero, tuttavia, per l'incidenza dei casi non confermati che, nel complesso, è comparabile a quella delle altre statine. I dati non indicano alcun aumento dell'incidenza di rabdomiolisi (confermata o meno) nel caso della combinazione statina-fibrato indipendentemente dalla statina e dal fibrato utilizzati.

L'incidenza di reazioni negative gravi con 0,4 mg di cerivastatina è simile a quella dell'atorvastatina ma è leggermente superiore a quella della simvastatina e considerevolmente inferiore a quella della lovastatina, a dosaggi equipotenti. Al contrario, l'incidenza è minore rispetto a qualunque altra statina per dosaggi pari a 0,8 mg ma i dati a disposizione sono molto limitati.

Non sono stati riportati casi di decesso tra pazienti trattati con cerivastatina. Ciò è confrontato con 113 (1,4%), 106 (0,6) e 5 (0,05%) decessi in pazienti trattati, rispettivamente, con lovastatina, simvastatina ed atorvastatina.

L'insieme di questi dati suggerisce che l'incidenza di casi di rabdomiolisi confermata (ma non quella dei casi non confermati), è maggiore in pazienti trattati con cerivastatina che in quelli trattati con le altre statine. Il MAH commenta che i casi sospetti di rabdomiolisi (confermati e non confermati) costituiscono lo scenario peggiore. Tuttavia, la mialgia, un sintomo segnalato frequentemente, è stata classificata come rabdomiolisi non confermata a meno che non fosse accompagnata da CPK >10xULN, indicatori di insufficienza renale o non richiedesse il ricovero in ospedale. Il risultato sarebbe una diluizione di ogni aumento di incidenza dei casi di rabdomiolisi non confermata associati al trattamento con cerivastatina. Per questo motivo il confronto più appropriato è quello fatto in base ai casi di rabdomiolisi confermata. Si noti che il numero di casi che cade all'interno di queste ipotesi è molto basso.

## **Dati post vendita**

### **Dati di esposizione**

I dati indicano che la cerivastatina è usata molto meno frequentemente rispetto alle altre statine.

### **Segnalazioni spontanee**

Fino all'8 agosto 2001 sono state ricevute dal servizio per la sicurezza globale del farmaco della Bayer 5.667 segnalazioni relative a 11.637 casi sospetti di effetti collaterali legati all'uso di cerivastatina. La maggior parte delle reazioni riportate (78%) sono relative agli apparati COSTART riportati di seguito: reazioni riguardanti l'apparato muscoloscheletrico (3.417; 29%), reazioni sistemiche (1.814; 16%), digestivo (1.663; 14%), metabolico e nutrizionale (1.354; 12%), nervoso (914; 8%) ed urogenitale 768; 7%). Per quanto riguarda gli effetti collaterali gravi, il 55% hanno riguardato i sistemi muscoloscheletrico, urogenitale e metabolico e nutrizionale e riflettono le segnalazioni di rabdomiolisi.

### Rabdomiolisi

Ci sono stati 1302 casi (23%) di rabdomiolisi confermata e 1603 casi (28%) non confermati. I casi di "sospetta" rabdomiolisi, quindi, ammontano al 51% di tutte le segnalazioni spontanee.

In caso di monoterapia con 0,4 mg di cerivastatina, il tasso di segnalazioni di rabdomiolisi è superiore a quello osservato con dosi inferiori di cerivastatina. Il tasso di segnalazioni di rabdomiolisi con la dose di 0,8 mg supera largamente sia quello osservato con 0,4 mg che con dosi inferiori.

Quando la cerivastatina è usata in combinazione con fibrati (principalmente con gemfibrozil), il tasso di segnalazioni è risultato sostanzialmente più alto a dosaggi crescenti, a seconda della regione. Così come per la monoterapia, il tasso di segnalazioni osservato con la dose di 0,4 mg di cerivastatina è stato più alto di quello osservato con le dosi inferiori. Il tasso di segnalazioni per la dose di 0,8 mg è stato sostanzialmente più alto di quello osservato con 0,4 mg o con ciascuna delle dosi inferiori.

Una ricerca effettuata sul database Adverse Event Reporting System – AERS (Sistema di segnalazione reazioni negative) dell'FDA (organismo di controllo degli alimenti e dei farmaci) ha rilevato 6.489 segnalazioni in tutto il mondo relative a casi di rabdomiolisi associate all'uso di statine fino alla fine del 2000. I tassi di segnalazione di casi confermati e sospetti di rabdomiolisi associati alla monoterapia con cerivastatina è superiore a quello osservato con qualunque altra statina.

Il database OMS contiene 546 segnalazioni di rabdomiolisi associata all'uso di cerivastatina. Il tasso di segnalazioni di rabdomiolisi con cerivastatina è superiore a quello di ogni altra statina e, contrariamente alle aspettative, è aumentato nel tempo. Delle 546 segnalazioni di rabdomiolisi associata all'uso di cerivastatina, 302 (55%) prevedevano l'uso contemporaneo di gemfibrozil. La sproporzione tra il tasso di segnalazioni per il trattamento congiunto rispetto alla proporzione delle prescrizioni suggerisce una forte interazione tra i due farmaci con conseguente aumento del rischio di rabdomiolisi. Inoltre, l'interazione tra cerivastatina e gemfibrozil sembra aumentare il rischio di insufficienza renale, miosite, mioptia e decesso.

Anche i dati relativi all'uso di gemfibrozil in associazione ad altre statine suggeriscono un aumento del rischio. Tuttavia, la sproporzione tra il tasso di segnalazioni per il trattamento congiunto rispetto alla proporzione delle prescrizioni è considerevolmente inferiore a quella osservata con la cerivastatina.

Un rischio ugualmente sproporzionato si osserva anche nel caso di prescrizione contemporanea di clopidogrel. Delle 45 segnalazioni di effetti collaterali insorti in seguito a prescrizione congiunta, 20 (44%) riguardavano casi di rabdomiolisi.

### Casi di letalità

I casi di rhabdomiolisi confermata hanno un tasso di letalità pari al 7,6%. Dall'inizio della commercializzazione fino alla fine di settembre 2001 sono stati segnalati alla Bayer 99 casi letali. La maggior parte di questi si è verificata negli Stati Uniti (62,63%), 21 casi (21,2%) all'interno dell'Unione europea ed altri in Giappone e nel resto del mondo. La maggior parte dei casi letali segnalati si sono verificati nel 2001 (70,51%). Malgrado le controindicazioni fossero state introdotte negli Stati Uniti nel 1999, i medici hanno continuato a prescrivere gemfibrozil in associazione con cerivastatina.

Nel 52% dei casi il decesso è stato probabilmente dovuto a rhabdomiolisi, nel 33,7% dei casi è stato possibilmente dovuto a rhabdomiolisi e nel 14,3% dei casi non sembra essere collegato a questa malattia (assenza di relazioni temporali, altre eziologie). Non sono state rilevate differenze tra i sessi e la media anagrafica è stata di 70,9 anni. Nel 36,4% dei casi letali i pazienti erano trattati contemporaneamente con gemfibrozil e nel 17,7% con clopidogrel. È degno di nota il fatto che la causa principale di letalità con la cerivastatina è risultata la rhabdomiolisi mentre per le altre statine è l'insufficienza epatica. Le segnalazioni di insufficienza epatica letale con la cerivastatina sono state 2-6 volte inferiori alle altre statine. La cerivastatina è associata ad un maggiore tasso di segnalazioni di casi di rhabdomiolisi letale rispetto all'atorvastatina e l'uso di cerivastatina in associazione al gemfibrozil aumenta tale tasso alle dosi più basse di cerivastatina.

### **Studi post-marketing**

Tra il 1998 ed il 1999, in Germania, sono stati svolti numerosi studi di osservazione post-marketing (Post-marketing observational - PMO). In totale sono stati trattati con cerivastatina 43.366 pazienti ipercolesterolemici, con un'età media di 59 anni. Il periodo di osservazione medio è stato di 10 settimane. I dosaggi di partenza sono stati di 0,1 mg/giorno (15%); 0,2 mg/giorno (56,7%) e 0,3 mg/giorno (26,3%), con un innalzamento ed una diminuzione della titolazione tra questi dosaggi. Il 32% dei pazienti erano stati trattati precedentemente con farmaci ipolipemizzanti, nel 15% dei casi si trattava di una statina.

Lo 0,4% dei pazienti (172) avvertiva almeno una reazione negativa indicativa (AE) di miopatia (CPK aumentato, miopatia, miosite, mialgia, miastenia, artralgia). Non sono stati osservati casi di rhabdomiolisi. La percentuale delle reazioni negative non era dipendente dalla dose. Nel caso di pazienti già trattati con una statina, l'incidenza di AE era doppia rispetto agli altri gruppi (0,76% vs 0,35%). L'incidenza di AE era superiore anche in pazienti che assumevano altri farmaci ipolipemizzanti rispetto a quelli che non li assumevano (0,58% vs 0,39%).

Due ulteriori studi in fase post-marketing sono stati realizzati in Germania, i risultati dei quali non sono stati pubblicati.

### **Studi farmacoepidemiologici**

#### Pacificare

Sono stati condotti numerosi studi farmacoepidemiologici usando il database delle segnalazioni Pacificare. Il primo studio ha seguito i pazienti per 180 giorni dopo la prescrizione di una statina per identificare il verificarsi di ogni miopatia soddisfacente la definizione del caso. Altre condizioni erano: che i casi si fossero verificati entro 30 giorni dalla data di prescrizione della statina e che, in seguito alla diagnosi, il paziente avesse interrotto il trattamento o fosse passato ad una diversa statina.

Nell'ambito dello studio 1 sono stati rilevati 394 casi di miopatia soddisfacenti le condizioni dello studio tra un gruppo di 133.454 soggetti. La Tabella 7 fornisce i dati grezzi relativi ai rischi assoluti ed agli odds ratios elaborati per la miopatia relativi all'ultima statina prima della diagnosi (con o senza la somministrazione contemporanea di gemfibrozil) confrontati con Cerivastatina non associata ad altri farmaci. I rapporti grezzi erano simili tra tutte le classi. Gli odds ratios elaborati per la miopatia relativi all'ultima statina (con o senza la somministrazione contemporanea di gemfibrozil) confrontati con cerivastatina non associata ad altri farmaci non erano significativi. Molti casi di miopatia erano non gravi.

L'analisi di regressione logistica del rischio di miopatia associato all'uso contemporaneo di cerivastatina e di gemfibrozil confrontato al rischio associato alla monoterapia con cerivastatina (aggiustato per età, sesso, diabete, trasferimento e dosaggio) ha fornito un odds ratio elaborato pari a 25,5 con un 95% di intervallo di confidenza compreso tra 12,9 e 50,3. La somministrazione di altre statine associate al gemfibrozil non ha fatto aumentare il rischio di miopatia rispetto alla monoterapia.

Tabella 7: Risultati dello studio 1

Ultima statina prima della diagnosi	% dei rischi assoluti di miopatia (N. esposto)	Adjusted Odds Ratio* per la miopatia con l'ultima statina (con o senza la somministrazione contemporanea di gemfibrozil) confrontato con cerivastatina non associata ad altri farmaci
Simvastatina	0,2% (5.279)	0,8 (0,4-1,7)
Cerivastatina	0,3% (12.340)	Riferimento
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)

\* per età, sesso, diabete, switching e dose

Lo studio 2 è un'estensione del primo studio ed ha interessato lo stesso periodo di tempo più altri 18 mesi. I risultati hanno indicato che la cerivastatina è associata con il minor rischio di miopatia mentre la fluvastatina è caratterizzata dal rischio più alto. Una possibile spiegazione dell'aumento del rischio associato alla fluvastatina potrebbe essere il maggior uso di eritromicina e antimicotici azolici in questo gruppo.

Lo studio 3 ha affrontato i problemi dei decessi, delle ospedalizzazioni dovute a miopatia e della preoccupazione legata a diagnosi di rabdomiolisi sbagliate. I risultati preliminari hanno indicato un rischio complessivo di miopatia pari allo 0,4% ed un tasso di ospedalizzazione per miopatia, associato ad una monoterapia con cerivastatina, simile a quello delle altre statine. La somministrazione contemporanea di cerivastatina e gemfibrozil ha avuto come risultato un aumento del rischio di miopatia di 8 volte rispetto alla monoterapia.

Tutti questi studi sono stati effettuati sulla stessa popolazione di pazienti a vari livelli ed in questo senso non possono essere considerati indipendenti.

#### Database GPRD

Lo studio è stato effettuato su una popolazione di soggetti a cui era stata recentemente diagnosticata l'iperlipidemia e/o che assumevano un farmaco ipolipemizzante. Sono stati identificati tutti i casi di insufficienza renale, miotossicità, insufficienza epatica fulminante.

Il gruppo ha compreso 68.374 pazienti a cui era stata diagnosticata per la prima volta l'iperlipidemia. Di questi, 23.707 per un certo periodo non hanno ricevuto alcun trattamento, a 23.343 sono state somministrate statine, a 2.283 è stato somministrato fibrato ed a 900 sono stati somministrati contemporaneamente statina e fibrato. Duemilacinquantatre pazienti hanno segnalato sintomi a carico dei muscoli, in nessun paziente il livello di creatina cinasi è risultato superiore a 1000 U/l.

Sono stati identificati 66 possibili o probabili casi di insufficienza renale acquisita. L'incidenza di questa patologia nel gruppo di pazienti che assumevano statine rispetto al totale è stata pari a 1,6 per 10.000 anni-persona con un'incidenza di 0 su 10.000 anni-persona nel gruppo della cerivastatina. Il rapporto è stato pari a 27,2 per 10.000 anni-persona nel gruppo della statina in associazione e del fibrato. Durante la sperimentazione non si sono verificati casi di insufficienza epatica fulminante.

Sono stati rilevati 992 casi di decesso imputabili a tutte le cause. Il tasso di mortalità grezzo è risultato pari a 8,3 per 1.000 anni-persona per la cerivastatina, 7,9 per l'atorvastatina, 10 per la simvastatina, 10,8 per la pravastatina e 11,9 per la fluvastatina, confrontato con 6,3 dei fibrati e 4,2 dei soggetti non trattati.

## Mediplus

Questo database del Regno Unito è stato consultato per rilevare i primi casi di miopatia, miosite o insufficienza renale conseguenti all'assunzione di statine. L'analisi è stata ripetuta per quei pazienti che non avevano cambiato il tipo di statina assunta. Non sono state rilevate grosse differenze del rischio assoluto grezzo di miopatia/insufficienza renale tra le diverse statine.

## **Dati aggiuntivi**

La revisione dei dati originali fornita dal MAH ha messo in evidenza diversi punti su cui il CPMP ha richiesto ulteriori informazioni. Come conseguenza, a dicembre 2001 il CPMP ha elaborato una Lista dei problemi.

## **Interazioni tra cerivastatina e clopidogrel**

### Studi in vitro

È stata condotta un'indagine sui microsomi epatici umani relativa all'interazione farmacocinetica potenziale clopidogrel/cerivastatina. I risultati suggeriscono che ogni interazione farmacocinetica non è dovuta all'inibizione del metabolismo della cerivastatina mediata dal CYP450.

### Dati clinici sperimentali

La sperimentazione Princess è stata concepita per determinare se un trattamento precoce acuto con cerivastatina potesse ridurre l'incidenza di morbosità cardiovascolare e mortalità. I pazienti sono stati suddivisi casualmente in gruppi cui sono stati somministrati 0,4 mg di cerivastatina o di placebo con una titolazione opzionale di 0,8 mg. Lo studio è stato interrotto in seguito alla sospensione della commercializzazione e della distribuzione di cerivastatina.

### Dati spontanei

Una nuova analisi dei dati relativi alle segnalazioni spontanee pervenute al MAH fino al 30 settembre 2001 ha identificato 1579 casi di rabdomiolisi confermata tra le 7.620 segnalazioni. In 576 casi (36,5%) i pazienti assumevano contemporaneamente gemfibrozil o altri fibrati ed in 246 casi (15,6%) assumevano clopidogrel. A sei pazienti erano stati prescritti contemporaneamente gemfibrozil e clopidogrel. La maggior parte dei casi di rabdomiolisi segnalati (85%), associati all'uso contemporaneo di clopidogrel, riguardavano pazienti che assumevano 0,4 mg o 0,8 mg di cerivastatina. Diciassette casi hanno avuto un esito letale (17,2% di tutti i casi letali).

Quando la cerivastatina è stata assunta a dosaggi pari o superiori a 0,4 mg in associazione con clopidogrel si è registrato un aumento della percentuale di segnalazioni di rabdomiolisi rispetto alla monoterapia. Al dosaggio di 0,8 mg di cerivastatina le percentuali delle segnalazioni sono simili a quelle registrate per lo stesso dosaggio associato al gemfibrozil.

Esiste un gran numero di evidenze cliniche di un'interazione tra clopidogrel e cerivastatina che porta all'aumento dei livelli plasmatici di cerivastatina e, di conseguenza, ad un maggior rischio di rabdomiolisi. Il meccanismo dell'interazione resta ancora sconosciuto ma, in base a dati ottenuti *in vitro*, non sembra essere dovuto all'inibizione del metabolismo mediato dal CYP450.

Basandosi sul metabolismo della cerivastatina non era possibile prevedere n'è l'interazione con gemfibrozil n'è quella con clopidogrel. La mancanza di un meccanismo definito rende difficile prevedere tutte le altre possibili interazioni che potrebbero avere come conseguenza un aumento del rischio di rabdomiolisi.

## **Giustificazione del MAH che il rischio di miopatia associata a 0,1-0,3 mg di cerivastatina non è superiore a quello di dosaggi equipotenti di altre statine.**

I dati relativi a 8.804 pazienti facenti parte di una sperimentazione clinica, che hanno ricevuto da 0,025 mg a 0,4 mg di cerivastatina per 8-24 settimane, suggeriscono che le percentuali di pazienti in cui si registra un aumento di CPK  $\geq 10 \times \text{ULN}$  sono simili per tutti i dosaggi e per il placebo.

---

<sup>1</sup> La monoterapia è definita come l'uso del farmaco senza l'assunzione contemporanea di gemfibrozil o clopidogrel

Un'esposizione prolungata (>24 settimane) mostra un leggero aumento nel caso di 0,4 mg di cerivastatina rispetto a dosaggi inferiori dello stesso farmaco o ad altre statine. Il MAH sostiene che il rischio di rhabdomiolisi è maggiore nelle prime 6-12 settimane di terapia e, per questo motivo, i dati relativi a periodi brevi di trattamento sono più rilevanti.

I dati relativi a sperimentazioni cliniche pubblicate suggeriscono che il rischio di rhabdomiolisi non confermata (compreso i casi in cui si verifica unicamente un aumento di CPK o sintomi a carico dei muscoli) associata all'uso di cerivastatina è simile a quello di altre statine.

Il MAH ha fornito un aggiornamento dei dati relativi a segnalazioni spontanee dal database FDA AERS che include le segnalazioni effettuate fino al 7 agosto 2001 (i dati precedenti erano relativi alle segnalazioni pervenute fino al 31 dicembre 2000). Le percentuali delle segnalazioni di casi confermati di rhabdomiolisi associati a 0,2 mg – 0,8 mg di cerivastatina in monoterapia sono maggiori di quelle relative ad ogni altra statina. Le percentuali di segnalazioni associate a 0,2 mg e 0,4 mg di cerivastatina sono più elevate di quelle relative a dosaggi equipotenti di simvastatina e atorvastatina rispettivamente. Le percentuali di segnalazioni relative a 0,4 mg e 0,8 mg di cerivastatina in combinazione con gemfibrozil sono di gran lunga superiori a quelle di dosaggi equipotenti di simvastatina ed atorvastatina.

Dati di pazienti trattati contemporaneamente con cerivastatina e clopidogrel indicano un aumento della percentuale di segnalazioni di rhabdomiolisi confermata. In paesi al di fuori degli Stati Uniti, il numero totale di casi di rhabdomiolisi confermata associata all'uso contemporaneo di cerivastatina e clopidogrel è pari a 16, di cui 4 mortali.

Nel caso di trattamento congiunto di altre statine con clopidogrel non sono stati registrati casi di rhabdomiolisi confermata, eccetto che in 3 casi con la simvastatina. Nessun caso è risultato fatale. Quando si prendono in considerazione i dati di esposizione, il tasso delle segnalazioni è considerevolmente superiore con cerivastatina.

Negli Stati Uniti, il numero totale di casi di rhabdomiolisi confermata associata all'uso contemporaneo di cerivastatina e clopidogrel è stato pari a 49. Il tasso delle segnalazioni per cerivastatina è risultato di gran lunga in eccesso rispetto a quello osservato con simvastatina e pravastatina usati concomitantemente a clopidogrel. Non ci sono state segnalazioni per le altre statine.

Nella tabella 8 sono riportati i casi di rhabdomiolisi letale riportati all' FDA prima del 26 giugno 2001 ed associati alle differenti statine, recentemente pubblicati sulla rivista New England Journal of Medicine.

Tabella 8: casi segnalati di rhabdomiolisi letale relativi a tutte le statine distribuite negli USA a partire dal lancio dei prodotti

	Cerivastatina	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Totale
Data di approvazione	06.26.97	12.17.96	12.31.93	08.31.87	10.31.91	12.23.91	
Casi letali di rhabdomiolisi	31	6	0	19	3	14	73
Percentuale di segnalazione (per 1 milione di prescrizioni)	3,16	0,04	0	0,19	0,04	0,12	0,15

La rhabdomiolisi letale è un evento raro tra i fruitori di statine, con percentuali di segnalazione molto inferiori ad 1 decesso per milione di prescrizioni per la maggior parte delle statine. La percentuale di rhabdomiolisi letale associata alla terapia con cerivastatina, tuttavia, è da 16 a 80 volte superiore rispetto ad ogni altra statina. Dopo l'esclusione di tutti i casi caratterizzati dall'assunzione contemporanea di gemfibrozil, la percentuale di segnalazioni di rhabdomiolisi letale è pari a 1,9 per milione di prescrizioni, da 10 a 50 volte superiore alla percentuale associata alle altre statine. Il numero di casi letali in assenza di somministrazione contemporanea di clopidogrel non è stato presentato in questo articolo.

## **Studi farmacoepidemiologici**

### STUDIO SANITARIO COSTA OCCIDENTALE STATI UNITI (US PACIFIC HEALTHCARE STUDY)

È stata ricevuta una relazione finale dello studio del 3° PacificCare/Prescription Solutions. La relazione preliminare è stata inclusa nella richiesta iniziale del MAH. La differenza principale tra la relazione finale e quella preliminare consiste nella definizione di insufficienza renale inclusa nella definizione dei casi. Mentre nella relazione preliminare sono stati inclusi tutti i casi di insufficienza renale, nella relazione finale la definizione è stata più restrittiva e, conseguentemente, il numero di casi inclusi è stato leggermente inferiore. Altri dettagli hanno riguardato la co-morbidità, la somministrazione contemporanea di altri farmaci, il decesso, la reazione epatica e la mortalità. Tuttavia, i risultati globali sono stati assolutamente simili a quelli della relazione preliminare. La prescrizione contemporanea di gemfibrozil si è verificata nel 3,2% del gruppo.

Il dato non elaborato relativo al rischio di miopatia oscilla tra lo 0,59% con la lovastatina e lo 0,27% con la pravastatina. Il rischio con la cerivastatina è risultato pari a 0,54%. L'odds ratio (rapporto incrociato) elaborato per la miopatia relativo alla somministrazione contemporanea di cerivastatina e gemfibrozil rispetto alla pravastatina è pari a 10,5 (95% CI 4,2 a 26,2). Nessuna delle altre statine ha fatto aumentare significativamente gli odds ratios rispetto alla pravastatina nel trattamento congiunto. L'odds ratio elaborato per la miopatia relativo alla monoterapia con cerivastatina rispetto alla pravastatina è risultato pari a 1,4 (95% CI 1,09 a 1,74). La fluvastatina e l'atorvastatina hanno fatto aumentare gli odds ratios rispetto alla pravastatina in monoterapia in modo simile.

Il 6,2% dei casi di miopatia è stato ospedalizzato: la maggior parte dei casi diagnosticati come ricoveri (42%), assumeva cerivastatina ed assumevano con maggiore probabilità anche gemfibrozil rispetto a quelli con miopatia ospedalizzata trattati con altre statine. Il 61% dei pazienti affetti da miopatia in seguito all'assunzione di cerivastatina assumevano  $\leq 0,4$  mg di farmaco. Di questi, l'1% erano passati da un dosaggio minore ad uno maggiore ed il 37% erano passati da altre statine a basse dosi di cerivastatina. Non è stata osservata alcuna differenza tra i tassi di mortalità osservati e quelli attesi tra le diverse statine.

### GPRD

La relazione preliminare dello studio è stata presentata come parte della risposta iniziale del MAH. Nella relazione finale dello studio sono stati inseriti altri pazienti ed è presente un maggior numero di anni-persona per l'analisi.

Il tasso di incidenza globale per l'insufficienza renale acuta acquisita di comunità relativo a tutti i casi è risultato pari a 1,4 per 10.000. Il tasso di incidenza non è risultato statisticamente differente tra le diverse statine. Solo un caso di insufficienza renale acuta, di documentata origine da lesione da schiacciamento, (crush syndrome), si è presentata con sintomi clinici di rhabdomiolisi. Ciò ha portato ad un tasso di incidenza di rhabdomiolisi acquisita di comunità pari a 2,9 per milione di anni-persona. Nel corso delle visite di controllo, nella popolazione oggetto dello studio non sono stati riscontrati casi di insufficienza epatica fulminante.

In totale si sono verificati 2.826 decessi dovuti a cause diverse. Il tasso grezzo di mortalità è risultato pari a 11,9 per 1000 anni-persona per la simvastatina, 12,2 per la cerivastatina, 11,0 per l'atorvastatina, 10,8 per la pravastatina e 12,1 per la fluvastatina. Questo è stato confrontato con il 7,9

dei fibrati, il 5,5 del gruppo non trattato ed il 17,5 durante il periodo di non trattamento di pazienti trattati, in alcuni momenti, con agenti ipolipemizzanti. L'analisi della mortalità è stata limitata dall'assenza di un controllo per i fattori di rischio cardiovascolari quali fumo, diabete ed ipertensione.

In conclusione, questo studio non ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra il rischio di insufficienza renale acuta acquisita di comunità o tutte le cause di mortalità per la cerivastatina rispetto alla simvastatina. Non è stata identificata rhabdomiolisi legata all'uso di statine. Tuttavia, a causa della dimensione ridotta della popolazione esposta a cerivastatina (3.309 pazienti) ed alle statine in generale, non è possibile trarre alcuna conclusione relativa alla miotossicità grave dipendente dal dosaggio o effettuare un confronto di miotossicità tra le diverse statine.

## **DISCUSSIONE**

Gli effetti collaterali più comuni associati alle statine sono di tipo non grave e riguardano essenzialmente: disturbi gastrointestinali, cefalea, mialgia, alterazioni del sistema nervoso centrale e disturbi del sonno. Gli effetti collaterali più importanti da un punto di vista clinico sono l'epatotossicità e la miopatia. Il profilo di sicurezza della cerivastatina, ad eccezione del rischio di miopatia, appare simile a quello delle altre statine. Il confronto dei dati di sperimentazioni cliniche pubblicate suggerisce che il rischio di reazioni negative epatiche e gravi associato alla cerivastatina può essere inferiore.

I dati dell'analisi congiunta delle sperimentazioni cliniche sulla cerivastatina mostra che l'incidenza delle reazioni negative che indicano danni muscolari, compreso un valore di CPK  $\geq 10 \times \text{ULN}$ , aumenta in modo dose-dipendente. L'incidenza di CPK  $>10 \times \text{ULN}$  per 0,8 mg di cerivastatina è 3 volte superiore a quella di 0,4 mg (2,0% vs 0,6%) e 6 volte superiore a quella di altre statine (2,0 vs 0,35%).

Una rassegna dei dati sulla sicurezza di tutte le sperimentazioni pubblicate sulle statine suggerisce che il trattamento con cerivastatina è associato ad un aumento del rischio di rhabdomiolisi rispetto a dosi equipotenti di altre statine. Ciò è particolarmente vero con la formulazione da 0,8 mg, per la quale l'incidenza di rhabdomiolisi è da 4 a 10 volte superiore a quella di altre statine (sebbene l'incidenza di rhabdomiolisi con 0,4 mg di cerivastatina sia 2 volte superiore a quella delle altre statine). Si accetta il punto di vista del MAH secondo cui durante le sperimentazioni cliniche sono stati segnalati pochissimi casi di rhabdomiolisi e quindi la maggiore incidenza vista con la cerivastatina rispetto ad altre statine dovrebbe essere interpretata con cautela. Tuttavia, a causa della dimensione degli studi e della popolazione di pazienti (altamente selezionata e monitorata con cura) il numero ridotto di casi non è inaspettato.

I dati aggiornati del database FDA suggeriscono che i tassi di segnalazioni di casi di rhabdomiolisi confermata in associazione ad una monoterapia con cerivastatina, a dosi comprese tra 0,2 mg e 0,8 mg, sono più alti di quelli relativi ad ogni altra statina

I tassi di segnalazioni per la cerivastatina (sia 0,4 mg che 0,8 mg) associata a gemfibrozil sono parecchio superiori a quelli osservati a dosaggi equipotenti di simvastatina ed atorvastatina. I dati di pazienti trattati contemporaneamente con cerivastatina e clopidogrel indicano un aumento nel tasso di segnalazioni di rhabdomiolisi confermata.

Gli studi farmacoepidemiologici condotti negli Stati Uniti e nel Regno Unito non mettono in evidenza un aumento del rischio di miopatia con la cerivastatina in monoterapia rispetto alle altre statine. Tuttavia, esistono delle perplessità sulla metodologia seguita che rende difficile trarre delle conclusioni sul rischio legato all'uso della cerivastatina rispetto alle altre statine. Gli studi condotti negli Stati Uniti confermano un aumento del rischio di miopatia quando la cerivastatina è usata in combinazione con il gemfibrozil.

I dati disponibili dello studio PRINCESS e delle segnalazioni spontanee suggeriscono con forza che il rischio di rhabdomiolisi aumenta in seguito alla somministrazione contemporanea di cerivastatina e clopidogrel e che tale aumento sia probabilmente dovuto all'interazione tra le due sostanze. Sebbene non siano stati effettuati studi formali su volontari sani a conferma dell'interazione farmacocinetica, attualmente non ci sono ragioni per credere che si tratti di una probabile interazione farmacodinamica. Inoltre, il meccanismo alla base di questa possibile interazione è ancora sconosciuto.



Ciò che è evidente è che, in base alle attuali conoscenze sul metabolismo di queste sostanze, non è possibile prevedere l'interazione tra cerivastatina e gemfibrozil o clopidogrel. Malgrado la revoca della licenza per la cerivastatina, la mancanza di conoscenze definitive sul meccanismo in base al quale la cerivastatina induce la rhabdomiolisi ed interagisce con il gemfibrozil ed il clopidogrel ha importanti implicazioni nel rapporto rischi/benefici associati all'uso del farmaco.

## **CONCLUSIONI**

La cerivastatina riduce efficacemente ed in modo dose-dipendente il colesterolo totale, il colesterolo LDL, i trigliceridi e l'apolipoproteina B ed aumenta il colesterolo HDL. L'atorvastatina e la simvastatina possono essere più efficaci ai dosaggi più alti autorizzati. Al contrario di altre statine, non esistono dati che dimostrino l'efficacia della cerivastatina nella prevenzione primaria e secondaria della malattia coronarica ma non c'è ragione di credere che il farmaco non possa essere efficace.

Ci sono prove convincenti che il rischio di rhabdomiolisi associato alla cerivastatina sia dose-dipendente. L'analisi di segnalazioni spontanee suggerisce che il rischio di tossicità muscolare aumenta in modo particolare a partire da dosaggi di 0,4 mg.

La valutazione di segnalazioni spontanee di effetti collaterali associati all'uso del farmaco evidenzia un aumento della percentuale di segnalazioni di rhabdomiolisi, compresi i casi letali, con la cerivastatina rispetto alle altre statine. Questo si verifica anche quando si escludono le segnalazioni di casi relativi ai farmaci interagenti.

Dati di studi farmacoepidemiologici non evidenziano un aumento del rischio con la cerivastatina in monoterapia. Questi studi, tuttavia, confermano un aumento del rischio associato all'assunzione contemporanea di gemfibrozil.

Il rischio di rhabdomiolisi associato all'uso di cerivastatina in combinazione con gemfibrozil o clopidogrel risulta notevolmente aumentato. L'impossibilità di prevedere le potenziali interazioni tra la cerivastatina ed altri farmaci ha importanti implicazioni nel rapporto rischi/benefici. In base all'esperienza fatta negli Stati Uniti, non è realistico pensare di evitare la prescrizione contemporanea con altri prodotti dalla potenziale interazione con la cerivastatina.

Il CPMP conclude quindi che il rapporto rischi/benefici associato alla cerivastatina nelle normali condizioni d'uso è negativo a tutti i dosaggi precedentemente autorizzati.

## **MOTIVI DEL RITIRO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Premesso che

- Nonostante l'intenzione dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di ritirare tutte le autorizzazioni all'immissione in commercio per le specialità medicinali contenenti cerivastatina autorizzate in base alla procedura di mutuo riconoscimento, il CPMP ha deciso di dar seguito all'atto di deferimento ai sensi dell'articolo 36 della direttiva 2001/983/CE in quanto c'era un problema di salute pubblica da discutere.

- il Comitato concorda sul fatto che le specialità medicinali contenenti cerivastatina siano efficaci nel trattamento dell'iperlipidemia ma non presentano un beneficio terapeutico specifico rispetto ad altri prodotti simili.

- il Comitato concorda sulla legittimità delle preoccupazioni inerenti il profilo di sicurezza delle specialità medicinali contenenti cerivastatina, in modo particolare per quelle relative al rischio di rhabdomiolisi.

- Il rischio di rabdomiolisi aumenta notevolmente quando la cerivastatina è somministrata contemporaneamente al gemfibrozil o al clopidogrel. Queste interazioni non potevano essere previste in base alle conoscenze attuali circa il metabolismo di questi farmaci.
- Il CPMP, reputa che l'impossibilità di prevedere le potenziali interazioni tra i farmaci e la difficoltà di prevenire le prescrizioni congiunte con altri prodotti potenzialmente in grado di interagire con la cerivastatina costituisce un rischio permanente.
- il Comitato, in base alle prove attuali, considera sfavorevole il rapporto rischi/benefici delle specialità medicinali contenenti cerivastatina.
- Il CPMP raccomanda il ritiro dell'autorizzazione all'immissione in commercio per le specialità medicinali contenenti cerivastatina autorizzate in base alla procedura di mutuo riconoscimento (cfr allegato I) in quanto considera tali prodotti dannosi nelle normali condizioni d'uso.