

**BIJLAGE I**

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORM, STERKTEN VAN DE  
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR  
HET IN DE HANDEL BRENGEN, VERPAKKINGEN EN VERPAKKINGSGROOTTEN IN  
DE LIDSTATEN**

## BIJLAGE I

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Fanstasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>	<u>Verpakkingen</u>	<u>Verpakkingsgrootte</u>
OOSTENRIJK	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
OOSTENRIJK	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
OOSTENRIJK	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	30 tabletten
OOSTENRIJK	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	30 tabletten
OOSTENRIJK	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Liposterol	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	30 tabletten

<b>BELGIË</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>BELGIË</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>BELGIË</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>BELGIË</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>BELGIË</b>	Fournier Pharma S.A. Rue des Trois Arbres, 16b B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>DENEMARKEN</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	28 tabletten

<b>DENEMARKEN</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	28 en 98 tabletten
<b>DENEMARKEN</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	28 en 98 tabletten
<b>DENEMARKEN</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	28 en 98 tabletten
<b>FINLAND</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>FINLAND</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>FINLAND</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten

<b>FINLAND</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>FRANKRIJK</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 tabletten 160 tabletten (hospitaal)
<b>FRANKRIJK</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28 en 30 tabletten 50, 98, 100 en 160 tabletten (hospitaal)
<b>FRANKRIJK</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28 en 30 tabletten 50, 98, 100 en 160 tabletten (hospitaal)
<b>FRANKRIJK</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28 en 30 tabletten 50, 98, 100 en 160 tabletten (hospitaal)

<b>FRANKRIJK</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 tabletten 160 tabletten (hospitaal)
<b>FRANKRIJK</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 tabletten 160 tabletten (hospitaal)
<b>FRANKRIJK</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28 en 30 tabletten 50, 98, 100 en 160 tabletten (hospitaal)
<b>FRANKRIJK</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28 en 30 tabletten 50, 98, 100 en 160 tabletten (hospitaal)
<b>DUITSLAND</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)

<b>DUITSLAND</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>DUITSLAND</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>DUITSLAND</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)
<b>DUITSLAND</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>DUITSLAND</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>DUITSLAND</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>DUITSLAND</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)

<b>DUITSLAND</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>DUITSLAND</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>DUITSLAND</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>DUITSLAND</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	20, 30, 50, 100 (OP) 20 (UM)
<b>GRIEKENLAND</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 28, 30, 50, 98 en 100 tabletten
<b>GRIEKENLAND</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 28, 30, 50, 98 en 100 tabletten
<b>GRIEKENLAND</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 28, 30, 50, 98 en 100 tabletten
<b>GRIEKENLAND</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten



<b>GRIEKENLAND</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 28, 30, 50, 98 en 100 tabletten
<b>GRIEKENLAND</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 28, 30, 50, 98 en 100 tabletten
<b>GRIEKENLAND</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 28, 30, 50, 98 en 100 tabletten
<b>GRIEKENLAND</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>IJSLAND</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	28 en 98 tabletten
<b>IJSLAND</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	28 tabletten
<b>IJSLAND</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	98 tabletten

<b>IJSLAND</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	28 en 98 tabletten
<b>IERLAND</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>IERLAND</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>IERLAND</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>IERLAND</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten

<b>ITALIË</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 28 en 98 tabletten
<b>ITALIË</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 28 en 98 tabletten
<b>ITALIË</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 28 en 98 tabletten
<b>ITALIË</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>ITALIË</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 28 en 98 tabletten
<b>ITALIË</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 28 en 98 tabletten
<b>ITALIË</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 28 en 98 tabletten
<b>ITALIË</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten

<b>ITALIË</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 28 en 98 tabletten
<b>ITALIË</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 28 en 98 tabletten
<b>ITALIË</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 28 en 98 tabletten
<b>ITALIË</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>LUXEMBURG</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>LUXEMBURG</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten

<b>LUXEMBURG</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>LUXEMBURG</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>LUXEMBURG</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>LUXEMBURG</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>LUXEMBURG</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>LUXEMBURG</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98 en 100 tabletten

<b>NEDERLAND</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,1 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>NEDERLAND</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,2 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>NEDERLAND</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,3 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>NEDERLAND</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,4 mg	Filmomhulde tabletten	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>PORTUGAL</b>	Fournier Farmacêutica Portugal Lda. PRT Avenida Eng. Duarte Pacheco Amoreiras P-1070 Lisboa	Cholstat	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>PORTUGAL</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14 en 28 tabletten

<b>PORTUGAL</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 28 en 56 tabletten
<b>PORTUGAL</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 28 en 56 tabletten
<b>PORTUGAL</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>SPANJE</b>	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	28 tabletten
<b>SPANJE</b>	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	28 tabletten
<b>SPANJE</b>	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	28 tabletten

<b>SPANJE</b>	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	28 tabletten
<b>SPANJE</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	28 tabletten
<b>SPANJE</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	28 tabletten
<b>SPANJE</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	28 tabletten
<b>SPANJE</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	28 tabletten
<b>ZWEDEN</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>ZWEDEN</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten



<b>ZWEDEN</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>ZWEDEN</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>VERENIGD KONINKRIJK</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>VERENIGD KONINKRIJK</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>VERENIGD KONINKRIJK</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten

<b>VERENIGD KONINKRIJK</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>VERENIGD KONINKRIJK</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>VERENIGD KONINKRIJK</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>VERENIGD KONINKRIJK</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten

<b>VERENIGD KONINKRIJK</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>VERENIGD KONINKRIJK</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>VERENIGD KONINKRIJK</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>VERENIGD KONINKRIJK</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten

<b>VERENIGD KONINKRIJK</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>VERENIGD KONINKRIJK</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,1 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>VERENIGD KONINKRIJK</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,2 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
<b>VERENIGD KONINKRIJK</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,3 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten

<b>VERENIGD KONINKRIJK</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,4 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik	Blisterverpakking	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 en 160 tabletten
--------------------------------	--	-------	--------	--------------------	---------------	-------------------	--

**BIJLAGE II**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE INTREKKING VAN DE  
VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN OPGESTELD DOOR HET  
EMEA**

## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

### ALGHEELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN CERIVASTATINE BEVATTENDE GENEESMIDDELEN VERGUND KRACHTENS DE WEDERZIJDSE ERKENNINGSPROCEDURE

Cerivastatine (Lipobay) is een HMG-CoA-reductaseremmer, vergund in Europa krachtens het wederzijdse-erkenningssysteem, voor de behandeling van hyperlipidemie in dosissen van 0,1 tot 0,4 mg. Waarschuwingen ten aanzien van het risico op myopathie, met inbegrip van rabdomyolyse, evenals waarschuwingen ten aanzien van de wisselwerking met gemfibrozil werden in de productinformatie opgenomen sinds de eerste vergunning voor het in de handel brengen van Lipobay in de EU werd verleend. In de Verenigde Staten werd in 1999 een specifieke contra-indicatie ten aanzien van gelijktijdige voorschrijving met gemfibrozil aan de productinformatie toegevoegd.

Toen de actualisering van de productinformatie van Lipobay voor geheel Europa (type II-variantie) werd besproken, uitte de Spaanse overheid haar bezorgdheid over een aantal meldingen in Spanje van dodelijke gevallen van rabdomyolyse in verband met Lipobay. Er was bezorgdheid over een mogelijk verhoogd risico op rabdomyolyse in verband met het gebruik van cerivastatine – vooral in combinatie met gemfibrozil. Na besprekingen tussen het Verenigd Koninkrijk als rapporterende lidstaat voor Lipobay, Spanje en Bayer, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, werd op 25/26 juni een urgente beperkende veiligheidsmaatregel getroffen. De wijzigingen in de samenvatting van de productkenmerken zijn: inlassing van een contra-indicatie ten aanzien van het gelijktijdig gebruik van cerivastatine en gemfibrozil, beperking van de maximumdosis tot 0,4 mg en benadrukking van het belang van dosistitratie.

Op 8 augustus 2001 kondigde Bayer aan dat het cerivastatine vrijwillig uit de handel nam in zowel Europa als de Verenigde Staten, in afwachting van een diepgaande evaluatie van het risico op rabdomyolyse dat met het gebruik van het middel werd geassocieerd.

Op 19 september 2001 diende Portugal een verwijzingsverzoek in bij het EMEA krachtens artikel 15a van Richtlijn 75/319/EEG (nu artikel 36 van Richtlijn 2001/83/EG) met betrekking tot alle cerivastatine bevattende geneesmiddelen, vergund krachtens een wederzijdse erkenningsprocedure. Portugal vroeg om uitvoering van een diepgaande beoordeling van de risico/batenverhouding van cerivastatine wegens bezorgdheid over een mogelijk verhoogd risico op rabdomyolyse.

## OVERZICHT VAN DE WERKZAAMHEID

Het CPMP hield een bespreking over de werkzaamheid van cerivastatine bevattende geneesmiddelen op basis van de beoordelingsrapporten van de rapporteur en co-rapporteur en de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte gegevens. De belangrijkste punten zijn hierna samengevat.

### Totaalanalyse van de werkzaamheid op basis van klinische studies

De analyse omvatte 19 gerandomiseerde dubbelblinde studies in vergelijking met placebo en/of een actief geneesmiddel, die uitgevoerd werden tussen de zomer van 1992 en de zomer van 2000. De studies werden uitgevoerd bij 7.568 patiënten, van wie de meeste primaire hypercholesterolemie hadden, ofschoon sommige patiënten hyperlipidemie, gepaard gaande met hypertriglyceridemie vertoonden.

Tabel 1 toont de wijzigingen in de lipidenconcentratie na 8 weken. De daling van het LDL-cholesterol bij alle dosissen cerivastatine is statistisch significant verschillend van die bij placebo ( $p < 0,0001$ ), gaande van -22,7% (0,1 mg) tot -41,9% (0,8 mg) na 8 weken behandeling. Het verschil tussen alle cerivastatinedosissen onderling is eveneens statistisch significant ( $p < 0,01$ ). Ofschoon het effect op het LDL-cholesterol behouden blijft, is het na 52 weken licht gedaald.

Tabel 1: Wijzigingen in de lipidenconcentratie na 8 weken - ITT populatie, LS betekent aangepast

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

### Vergelijking van de werkzaamheid van de statines

Gepubliceerde gegevens over de vergelijkende werkzaamheid van de statines wijzen een patroon uit van gelijkwaardige LDL-cholesterolverlagende dosissen, zoals blijkt uit onderstaande tabel 2. Bij dosissen van 10 mg simvastatine of 20 mg lovastatine of 20 mg pravastatine of 40 mg fluvastatine of 0,2 mg cerivastatine werd een verlaging van het LDL-cholesterol met 27% vastgesteld. Dit stemt overeen met het onderzoek van gepubliceerde klinische-studiegegevens, uitgevoerd door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Tabel 2: Vergelijking van de werkzaamheid van de zes momenteel beschikbare statines voor lipiden en lipoproteïnen bij patiënten zonder hypertriglyceridemie (naar Maron et al., Circulation 2000; 101:207-213)

Gelijkwaardige statinedosis (mg)						Wijziging van de lipiden- en lipoproteïneconcentraties			
Atorva	Simva	Lova	Prava	Fluva	Ceriva	TC	LDL-C	HDL-C	Triglyceriden
----	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%

Herziening van de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte oorspronkelijke gegevens, brachten verscheidene problemen aan het licht, waarover het CPMP verdere informatie vroeg. De aanvullende gegevens suggereren dat 0,4 mg cerivastatine een cholesterolverlagende werkzaamheid heeft die vergelijkbaar is met die van 10 mg atorvastatine, 20 mg simvastatine of 40 mg pravastatine.

### Studies over primaire en secundaire preventie

In grootschalige klinische studies over lovastatine, pravastatine en simvastatine zijn de voordelen aangetoond van het gebruik van statines, zowel bij de primaire als bij de secundaire preventie van hartziekten, evenals bij de preventie op lange termijn. Dergelijke gegevens bestaan niet met betrekking tot cerivastatine.

## CONCLUSIES VAN HET CPMP OVER DE WERKZAAMHEID

Cerivastatine bewerkstelligt een doeltreffende en dosisafhankelijke (0,1 tot 0,8 mg/dag) daling van de totale cholesterol, de LDL-cholesterol en het gehalte triglyceriden, evenals een verhoging van de HDL-cholesterol. Volgens de ingediende documentatie zou de dagelijkse dosis van 0,4 mg, overeenstemmend met de hoogste krachtens de wederzijdse-erkenningsprocedure goedgekeurde dosis, een cholesterolverlagende werkzaamheid verschaffen die vergelijkbaar is met die van 10 mg atorvastatine, 20 mg simvastatine of 40 mg pravastatine per dag. De gegevens suggereren dat een betere werkzaamheid mogelijk is bij de goedgekeurde hogere dosissen atorvastatine of simvastatine. Er werden geen studies uitgevoerd waarin de werkzaamheid van cerivastatine bestudeerd werd bij de primaire of de secundaire preventie van kransslagaderziekten. Er is weliswaar geen reden om aan te nemen dat het vastgestelde positieve effect na behandeling met andere statines niet evenzeer van toepassing is op cerivastatine.



## OVERZICHT VAN DE VEILIGHEID

Het CPMP hield een bespreking over de veiligheid van cerivastatine bevattende geneesmiddelen op basis van de beoordelingsrapporten van de rapporteur en co-rapporteur en de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte gegevens. De belangrijkste punten zijn hierna samengevat.

Vaak gemelde negatieve bijwerkingen in verband met de statines omvatten spijsverteringsstoornissen, hoofdpijn, spierpijn, dyspepsie, centraal zenuwstelselstoornissen en slaapstoornissen. Levertoxiciteit en myopathieën, met inbegrip van rhabdomyolyse, zijn de meest ernstige klinische bijwerkingen.

### Gegevens uit het preklinisch onderzoek

Toxicologische gegevens bevestigden de myotoxiciteit van cerivastatine.

### Farmacokinetische gegevens

Cerivastatine wordt snel en volledig (98%) geabsorbeerd ter hoogte van het maagdarmkanaal met een maximale plasmaspiegel binnen 2-3 uur na toediening en daarna mono-exponentiële afname. De farmacokinetiek van cerivastatine verloopt lineair: de maximale plasmaspiegel ( $C_{max}$ ) en het gebied onder de curve (AUC) verhogen verhoudingsgewijs naargelang de dosissen, gaande van 0,05 tot 0,8 mg. De biologische beschikbaarheid van 60% van cerivastatine is hoger dan die van enig ander statine.

De klaring van cerivastatine vindt uitsluitend via het levermetabolisme plaats. De metaboliet M-1 (gedemethyleerd) en de metaboliet M-23 (gehydroxyleerd) zijn de twee metabolische banen, waarbij de vorming van M-1 gekatalyseerd wordt door cytochroom P450 CYP2C8 en CYP3A4, terwijl M-23 enkel door CYP2C8 gekatalyseerd wordt. Een derde, minder belangrijke metaboliet (M-24) is niet aantoonbaar in menselijk plasma. De drie metabolieten zijn alle actieve HMG-CoA-reductaseremmers met vergelijkbare kracht als die van het moedergeneesmiddel. Ongeveer 70% van de toegediende dosis wordt in de vorm van metabolieten in de feces uitgescheiden, en 30% in de urine.

### Farmacokinetisch effect van wisselwerkingen

Maximale dosissen erythromycine en itraconazol, krachtige remmers van CYP3A4, deden de concentraties cerivastatine toenemen met tot 50%, zonder enig effect op veiligheidsparameters of tolerantie in studies over wisselwerkingen. De mogelijke wisselwerkingen tussen cerivastatine en CYP2C8-remmers of het effect van CYP-enzym-inducerende middelen op de biologische beschikbaarheid van cerivastatine werden echter niet afdoende onderzocht.

In mei 2001 onderzocht de houder van de vergunning voor het in de handel brengen de mogelijke farmacokinetische wisselwerking met gemfibrozil in een gerandomiseerd 2-wegs cross-over-onderzoek, waarin de invloed van een behandeling 3 dagen vóór en gelijktijdig met 600 mg gemfibrozil, tweemaal per dag, onderzocht werd op de farmacokinetiek van één enkele orale dosis van 0,2 mg cerivastatine. De ratio van het AUC op de combinatiebehandeling ten opzichte van de monotherapie bedroeg 4,22 (3,48-5,12). Zo ook was de ratio voor de  $C_{max}$  1,82 (1,52-2,17). Bovendien bleek uit individuele plasmaspiegel/tijdsprofielen dat er langdurige systemische blootstelling was, evenals een verstoorde eliminatiehalfwaardetijd, wat wijst op een aanzienlijke wisselwerking tussen beide geneesmiddelen.

### Klinische studiegegevens

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte een algehele analyse van 19 studies die uitgevoerd werden tussen de zomer van 1992 en de zomer van 2000. Het waren alle gerandomiseerde dubbelblinde studies met minstens één controlearm, met een duur van minstens 8 weken. Zes van de studies (3.506 patiënten) werden langere tijd verlengd (48-100 weken) en vormden aldus een 'lange termijn' veiligheidspopulatie. De gegevens over de veiligheid op korte termijn werden vergeleken met globale placebogegevens, terwijl de veiligheid op lange termijn vergeleken

werd met alle samengevoegde gegevens over lovastatine, simvastatine, fluvastatine en pravastatine van een gebundelde behandelingsgroep.

Zoals uit tabel 3 blijkt, zijn de verhoogde CPK-waarden >10xULN na kortdurende behandeling vergelijkbaar bij patiënten die met dosissen cerivastatine van 0,2 mg tot 0,4 mg behandeld werden, maar bij de patiënten die met 0,8 mg behandeld werden is de CPK-waarde zeven maal hoger.

Tabel 3: Stijging van CPK-waarden na kortdurende behandeling (normale en lage aanvangswaarden)

Mate van verhoging	Cerivastatine					Placebo
	0,1 mg	0,2 mg	0,3 mg	0,4 mg	0,8 mg	
> 1xULN	13,2%	12,9%	15,9%	16,4%	24,6%	10,4%
> 3xULN	0,9%	1,0%	1,2%	1,7%	3,8%	1,0%
> 5xULN	0,1%	0,5%	0,3%	0,8%	2,3%	0,6%
>10xULN	0,0%	0,2%	0,2%	0,2%	1,4%	0,2%

Uit de analyse van zowel de kortdurende als de langdurige behandeling blijkt dat de meest frequent aangetaste lichaamssystemen het gehele lichaam, het spijsverteringssysteem en het ademhalingssysteem zijn. Bij vergelijking met cerivastatine was de incidentie van ongunstige gebeurtenissen voor de meeste lichaamssystemen vergelijkbaar met die van de andere statines. De incidentie van ongunstige gebeurtenissen die mogelijk op een door het geneesmiddel geïnduceerde spierbeschadiging wijzen (verhoogd CPK-gehalte, spierpijn, pijn in de benen, gewrichtspijn) was hoger bij 0,8 mg cerivastatine dan bij de lagere dosissen cerivastatine en andere statines. De incidentie van een verhoogd CPK-gehalte bij 0,8 mg is ongeveer het dubbele van die bij andere statines. Een soortgelijk beeld wordt vastgesteld met betrekking tot ongunstige gebeurtenissen die aanleiding gaven tot stopzetting van de behandeling.

Tabel 4: Stijging van CPK-waarden na langdurige behandeling (normale en lage aanvangswaarden)

Mate van verhoging	Cerivastatine					Andere statines
	0,1 mg	0,2 mg	0,3 mg	0,4 mg	0,8 mg	
> 1xULN	29,8%	25,8%	30,9%	30,6%	39,2%	27,0%
> 3xULN	2,2%	2,6%	2,4%	3,9%	58,8%	2,6%
> 5xULN	0,2%	1,0%	0,9%	2,1%	3,5%	1,1%
>10xULN	0,0%	0,3%	0,4%	0,6%	2,0%	0,3%

Zoals uit tabel 4 blijkt, is het percentage patiënten dat, na langdurige behandeling met 0,1 mg tot 0,3 mg cerivastatine, een verhoogde CPK-waarde >10xULN vertonen, vergelijkbaar met het percentage vastgesteld bij andere statines. Dit percentage is licht verhoogd bij 0,4 mg cerivastatine (~2-maal), terwijl het 7 maal hoger is bij patiënten die met 0,8 mg cerivastatine behandeld werden. Bij analyse naar leeftijd en geslacht, werd de hoogste gemelde verhoogde CPK-waarde >5xULN in de met 0,8 mg behandelde groep vastgesteld bij oudere vrouwen ( $\geq 65$  jaar), die dus een mogelijke risicogroep kunnen vertegenwoordigen.

De algehele incidentie van alle ongunstige gebeurtenissen vertoont een dosisafhankelijke stijging in de kortdurende studies. De dosisafhankelijke stijging is minder uitgesproken in de langdurige studies, waar er geen verschil is tussen 0,4 mg en 0,8 mg cerivastatine. Dit kan te wijten zijn aan het gering aantal studies waarin hogere dosissen gebruikt werden. Een soortgelijk patroon wordt vastgesteld wat betreft de ernstige ongunstige gebeurtenissen en de ongunstige gebeurtenissen die aanleiding gaven tot stopzetting.

De incidentie van ongewenste effecten die mogelijk op een door het geneesmiddel geïnduceerde spierbeschadiging wijzen (verhoogd CPK-gehalte, spierpijn, gewrichtspijn en pijn in de benen), is duidelijk hoger bij 0,8 mg cerivastatine dan bij de lagere dosissen ervan of bij andere statines. Bij kortdurende behandeling met dosissen cerivastatine  $\leq 0,4$  mg, is het percentage patiënten met een

verhoogde CPK-waarde >10xULN vergelijkbaar met dat bij de andere dosissen en de placebo. De gegevens van langdurige behandelingen wijzen echter een lichte verhoging uit (~2-maal) bij 0,4 mg cerivastatine in vergelijking met de lagere dosissen of met andere statines. Bij langdurige behandeling is de incidentie van CPK-waarden >10xULN bij 0,8 mg cerivastatine ongeveer 3 maal hoger dan bij 0,4 mg cerivastatine en 7 maal hoger dan bij andere statines. In geen enkele behandelingsgroep werd melding gemaakt van rabdomyolyse. Dit is niet verwonderlijk aangezien het hier allicht gaat om een zorgvuldig uitgekozen populatie die onder nauw toezicht stond.

### Vergelijkende gegevens inzake veiligheid uit gepubliceerde studies

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen ging de literatuur over de veiligheid van statines en van combinaties van statines en fibraten na. De incidentie van rabdomyolyse (bevestigd en niet bevestigd), verhoogde ALT/AST-waarden die aanleiding gaven tot stopzetting van de behandeling en ernstige ongunstige gebeurtenissen (EOG) bij 0,4 mg en 0,8 mg cerivastatine en gelijkwaardige dosissen van andere statines is weergegeven in tabellen 5 en 6.

Tabel 5: Incidentie van rabdomyolyse (bevestigd (b) en niet bevestigd (n)), verhoogde AST/ALT-waarden en ernstige ongunstige gebeurtenissen (EOG) bij 0,4 mg cerivastatine en gelijkwaardige dosissen van andere statines

Dosis (mg/dag)	Incidentie (%)				
	Rabdo (B)	Rabdo (N)	ALT/AST >3xULN	Stopzetting wegens OG	EOG
Cerivastatine 0,4 mg	0,08	1,67	0,24	0,99	0,79
Atorvastatine 10 mg	0,04	0,52	0,24	2,05	0,76
Simvastatine 20 mg	0	2,08	0,41	0,78	0,20
Lovastatine 40 mg	0,04	1,24	0,65	9,81	5,35
Fluvastatine 80 mg	0	0,77	0	5,45	2,7
Pravastatine 40 mg	0	2,29	1,23	2,11	5,25

Tabel 6: Incidentie van rabdomyolyse (bevestigd (b) en niet bevestigd (n)), verhoogde AST/ALT-waarden en ernstige ongunstige gebeurtenissen (EOG) bij 0,8 mg cerivastatine en gelijkwaardige dosissen van andere statines

Dosis (mg/dag)	Incidentie (%)				
	Rabdo (B)	Rabdo (N)	ALT/AST >3xULN	Stopzetting wegens OG	EOG
Cerivastatine 0,8 mg	0,37	1,21	0,44	1,14	0,57
Atorvastatine 20 mg	0	1,69	0,22	0,90	1,41
Simvastatine 40 mg	0,02	1,22	0,64	2,62	1,48
Lovastatine 80 mg	0,09	1,43	0,89	4,16	5,91
Pravastatine 80 mg*	0	0,62	1,0	1,0	0

\*Niet vergund in de EU

Deze gegevens suggereren dat de incidentie van bevestigde rabdomyolyse bij 0,4 mg en 0,8 mg cerivastatine in gepubliceerde studies hoger is dan bij de andere statines. Dit geldt weliswaar niet voor de incidentie van onbevestigde gevallen, die globaal vergelijkbaar is met die bij de andere statines. De gegevens over de combinatie statines/fibraten wijzen geen verhoogde incidentie van rabdomyolyse uit (bevestigd of onbevestigd) bij combinatie van enig statine met enig fibraat.

De incidentie van ernstige ongunstige gebeurtenissen bij 0,4 mg cerivastatine is vergelijkbaar met die bij atorvastatine, maar enigszins hoger dan die vastgesteld bij simvastatine en aanzienlijk lager dan die

bij gelijkwaardige dosissen lovastatine. Bij 0,8 mg cerivastatine is de incidentie lager dan die bij alle andere statines, maar de gegevens hierover zijn zeer beperkt.

Er werden geen sterfgevallen gemeld bij de met cerivastatine behandelde patiënten. Bij de met lovastatine, simvastatine en atorvastatine behandelde patiënten werden daarentegen respectievelijk 113 (1,4%), 106 (0,6%) en 5 (0,05%) sterfgevallen gemeld.

Alles bij elkaar genomen suggereren deze gegevens dat de incidentie van bevestigde rabdomyolyse hoger is bij cerivastatine dan bij de andere statines, maar niet die van onbevestigde rabdomyolyse. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen merkt op dat het vermoeden van rabdomyolyse (bevestigde en niet bevestigde) het ergst denkbare scenario is. Spierpijn, een vaak gemeld symptoom, werd echter geclassificeerd als onbevestigde rabdomyolyse tenzij het gepaard ging met een CPK-waarde  $>10 \times \text{ULN}$ , indicatoren van nierinsufficiëntie of de noodzaak tot ziekenhuisopname. De impact hiervan is dat de eventueel verhoogde incidentie van onbevestigde rabdomyolyse bij cerivastatine afgezwakt wordt. De meest gepaste vergelijking betreft dus bevestigde rabdomyolyse. Er dient opgemerkt dat het aantal gevallen waarop deze veronderstellingen berusten, zeer gering is.

### **Post-marketing gegevens**

#### **Gegevens inzake blootstelling**

De gegevens tonen aan dat cerivastatine minder vaak gebruikt wordt dan de andere statines.

#### **Spontane meldingen**

Tot 8 augustus 2001 ontving de dienst voor geneesmiddelenveiligheid van Bayer wereldwijd in totaal 5.667 meldingen die betrekking hadden op 11.637 vermoedelijke bijwerkingen in verband met het gebruik van cerivastatine. De meeste gemelde reacties (78%) behoren tot de volgende COSTART lichaamssystemen – skeletspieren (3.417; 29%), het hele lichaam (1.814; 16%), spijsvertering (1.663; 14%), stofwisseling en voeding (1.354; 12%), zenuwen (914; 8%) en urogenitaal stelsel (768; 7%). Wat de ernstige bijwerkingen betreft, had 55% ervan betrekking op de skeletspieren, het urogenitaal stelsel, de stofwisseling en de voeding, wat een weerspiegeling is van de meldingen van rabdomyolyse.

#### Rabdomyolyse

Er waren 1.302 (23%) gevallen van bevestigde en 1.603 (28%) gevallen van onbevestigde rabdomyolyse. Derhalve omvat ‘vermoedelijke’ rabdomyolyse 51% van alle spontane meldingen.

Bij 0.4 mg cerivastatine monotherapie is het aantal gemelde gevallen van rabdomyolyse hoger dan in vergelijking met de lagere dosissen cervistatine. Gemelde gevallen van rabdomyolyse van 0.8 mg dosis waren duidelijk verhoogd in vergelijking met 0.4 mg and lagere dosissen.

Bij gelijktijdig gebruik van cerivastatine en fibraten (hoofdzakelijk gemfibrozil), was het aantal meldingen aanzienlijk hoger naarmate er hogere dosissen gebruikt werden, afhankelijk van het meldingsgebied. Zoals voor monotherapy was the aantal meldingen van 0.4 mg cerivastatine hoger dan bij lagere dosissen cerivastatine. Het aantal meldingen van 0.8 mg cerivastatine was aanzienlijk hoger dan voor de lagere dosissen.

Uit onderzoek van de gegevensbank van het meldpunt van ongunstige gebeurtenissen van het FDA (AERS) blijken er wereldwijd tot eind 2000 6.489 meldingen van rabdomyolyse, in verband met het gebruik van statines in het algemeen, te zijn geweest. De gemelde aantallen van bevestigde en vermoedelijke gevallen van rabdomyolyse in verband met cerivastatine als monotherapie zijn groter dan die gemeld bij enig ander statine.

De gegevensbank van de WGO bevat 546 meldingen van rabdomyolyse die worden geassocieerd met het gebruik van cerivastatine. Het aantal meldingen van rabdomyolyse bij cerivastatine is hoger dan

bij andere statines en, in tegenstelling tot de verwachtingen, is het aantal gaandeweg gestegen. Van de 546 meldingen van rhabdomyolyse bij cerivastatine, waren er 302 (55%) bij gelijktijdig gebruik van gemfibrozil. Het onevenredig verschil tussen het aantal meldingen bij een combinatiebehandeling en het aantal voorschrijvingen suggereert dat er een sterke wisselwerking is tussen beide geneesmiddelen, die aanleiding geeft tot een verhoogd risico op rhabdomyolyse. De wisselwerking tussen cerivastatine en gemfibrozil blijkt ook een verhoogd risico in te houden op nierinsufficiëntie, myositis, myopathie en overlijden.

De gegevens over het gebruik van gemfibrozil met de andere statines suggereren eveneens een verhoogd risico, maar het onevenredig verschil tussen het aantal meldingen bij een combinatiebehandeling en het aantal voorschrijvingen is aanzienlijk kleiner dan bij cerivastatine.

Een soortgelijk onevenredig risico wordt ook vastgesteld wanneer gelijktijdig clopidogrel wordt voorgeschreven. Van de 45 meldingen van ongewenste effecten bij gelijktijdige toediening van de twee geneesmiddelen, hadden er 20 (44%) betrekking op rhabdomyolyse.

#### Gevallen met dodelijke afloop

Bevestigde gevallen van rhabdomyolyse vertoonden een mortaliteit van 7,6%. Vanaf het in de handel brengen tot eind september 2001 werden negenennegentig sterfgevallen aan Bayer gemeld. De meeste deden zich voor in de Verenigde Staten (62,63%), 21 gevallen (21,2%) in de EU en de andere in Japan en de rest van de wereld. De meeste gemelde sterfgevallen deden zich in 2001 voor (70,51%). Ondanks het feit dat contra-indicaties in 1999 werden ingevoerd in de Verenigde Staten, bleven artsen daar nog steeds gemfibrozil samen met cerivastatine voorschrijven.

In 52% van de gevallen hield het overlijden waarschijnlijk verband met rhabdomyolyse, in 33,7% was er een mogelijk verband en in 14,3% was er geen verband (geen tijdsverband, andere etiologieën). Er waren geen verschillen tussen de geslachten en de gemiddelde leeftijd was 70,9 jaar. Van de gevallen met dodelijke afloop werd 36,4% gelijktijdig behandeld met gemfibrozil en 17,7% met clopidogrel. Op te merken valt het feit dat, bij cerivastatine, rhabdomyolyse de belangrijkste gemelde oorzaak van het overlijden was, terwijl die bij andere statines leverinsufficiëntie was. Het gemelde aantal gevallen van dodelijke leverinsufficiëntie bij cerivastatine was 2 tot 6 maal lager dan dat bij de andere statines. Cerivastatine wordt geassocieerd met een groter aantal meldingen van dodelijke rhabdomyolyse dan atorvastatine en het gebruik van cerivastatine in combinatie met gemfibrozil gaat gepaard met een verhoogd aantal meldingen van dodelijke rhabdomyolyse bij lagere dosissen cerivastatine.

#### **Post-marketing studies**

Tussen 1998 en 1999 werden diverse post-marketing observationele onderzoeken verricht in Duitsland. In totaal werden er 43.366 patiënten met hypercholesterolemie (gemiddelde leeftijd 59 jaar) met cerivastatine behandeld. De mediane observatieperiode bedroeg 10 weken. De aanvangsdosissen waren 0,1 mg/dag (15%), 0,2 mg/dag (56,7%) en 0,3 mg/dag (26,3%) met dosisverhogingen en -verlagingen binnen deze dosiswaarden. Tweeëndertig percent van de patiënten was voordien behandeld met lipidenverlagende geneesmiddelen en bij 15% betrof het een statine.

Bij honderdtweeënzeventig van deze patiënten (0,4%) deed zich minstens één ongunstige gebeurtenis voor die op myopathie wees (verhoogd CPK-gehalte, myopathie, myositis, spierpijn, myasthenie, gewrichtspijn). Er werden geen gevallen van rhabdomyolyse vastgesteld. De frequentie van deze ongunstige gebeurtenissen blijkt niet dosisafhankelijk te zijn. Bij patiënten die voordien behandeld werden met een statine, was de incidentie van deze ongunstige gebeurtenissen tweemaal hoger dan die in andere groepen (0,76% vs. 0,35%). De incidentie van deze ongunstige gebeurtenissen was ook hoger bij patiënten die gelijktijdig lipidenverlagende geneesmiddelen gebruikten, in vergelijking met de patiënten die er geen gebruikten (0,58% vs. 0,39%).

Twee verdere post marketing onderzoeken zijn in Duitsland uitgevoerd; de resultaten hiervan zijn nog niet gepubliceerd.

## Farmaco-epidemiologische studies

### Pacificare

Er werden verscheidene farmaco-epidemiologische studies uitgevoerd met behulp van de gegevensbank van het Pacificare-meldingspunt. In de eerste studie werden patiënten 180 dagen lang gevolgd na het voorschrijven van een statine, teneinde iedere vorm van myopathie te identificeren die beantwoordde aan de casusdefinitie. De gevallen moesten zich ook binnen 30 dagen na het voorschrijven van een statine hebben voorgedaan en de patiënten dienden de behandeling met het statine stopgezet te hebben of overgeschakeld te zijn op een ander statine na de diagnose.

Van de populatie van 133.454 deelnemers van studie 1 waren er 394 gevallen van myopathie die aan de definitie van de studie beantwoordden. Tabel 7 verschaft ruwe cijfers over het met het laatste statine gepaard gaande absolute risico vóór de diagnose en de aangepaste odds-ratio voor myopathie na gebruik van het laatste statine (met of zonder gemfibrozil) in vergelijking met het niet gelijktijdig ingenomen cerivastatine. De ruwe absolute cijfers waren vergelijkbaar voor alle geneesmiddelen van deze klasse. De aangepaste odds-ratio voor myopathie na gebruik van het laatste statine (met of zonder gemfibrozil) was niet statistisch significant in vergelijking met niet gelijktijdig ingenomen cerivastatine. De meeste gevallen van myopathie waren niet van ernstige aard.

Analyse van de logistische regressie van het risico op myopathie bij cerivastatine bij gelijktijdig gebruik van gemfibrozil, in vergelijking met een monotherapie met cerivastatine (aangepast voor leeftijd, geslacht, diabetes, omschakeling en dosis) gaf een aangepaste odds-ratio van 25,5 met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 12,9 tot 50,3. Naar verluidt ging het gebruik van andere statines in combinatie met gemfibrozil niet gepaard met een verhoogd risico op myopathie, in vergelijking met een monotherapie.

Tabel 7: Resultaten van studie 1

Laatste statine vóór diagnose van het geval	Absoluut risico op myopathie % (Aantal bloed-gestelde patiënten)	Aangepaste* odds-ratio voor myopathie na het laatste statine (met of zonder gemfibrozil) in vergelijking met niet gelijktijdig ingenomen cerivastatine
Simvastatine	0,2% (5.279)	0,8 (0,4-1,7)
Cerivastatine	0,3% (12.340)	Referentieproduct
Fluvastatine	0,3% (31.941)	1,3 (0,8-2,0)
Atorvastatine	0,4% (29.916)	1,6 (1,0-2,5)
Lovastatine	0,3% (809)	1,0 (0,2-4,3)
Pravastatine	0,2% (53.169)	1,1 (0,7-1,8)

\* Aangepast voor leeftijd, geslacht, diabetes, omschakeling en dosis

Studie 2 was een verlenging van de eerste studie en was van dezelfde duur plus een extra periode van 18 maanden. De resultaten wezen uit dat cerivastatine geassocieerd werd met het laagste risico op myopathie en dat fluvastatine het grootste risico inhield. Een mogelijke verklaring van het verhoogd risico op myopathie bij fluvastatine was dat er in deze groep meer erythromycine en azoolderivaten ter behandeling van schimmelinfecties gebruikt werden.

In studie 3 werden de mortaliteit, de myopathiegebonden ziekenhuisopnamen en de gemiste diagnose van rhabdomyolyse bestudeerd. De voorlopige resultaten wezen uit dat het algehele risico op myopathie 0,4% bedroeg en dat het aantal ziekenhuisopnamen wegens myopathie in verband met het gebruik van cerivastatine als monotherapie niet verhoogd was in vergelijking met dat bij de andere statines. Het risico op myopathie bij gelijktijdig gebruik van cerivastatine en gemfibrozil was acht maal hoger dan bij de monotherapie.

Aan al deze studies nam dezelfde populatie patiënten in wisselende mate deel; derhalve kunnen deze studies niet afzonderlijk worden beschouwd.

### GPRD-gegevensbank

In de studie werd een populatie van patiënten opgenomen bij wie recent de diagnose van hyperlipidemie werd gesteld en/of die een lipidenverlagend middel voorgeschreven kregen. Alle gevallen van buiten het ziekenhuis verworven nierinsufficiëntie, myotoxiciteit, fulminante leverinsufficiëntie of overlijden werden geïdentificeerd.

De studiepopulatie omvatte 68.374 patiënten met voor het eerst opgetekende hyperlipidemie. Van deze deelnemers werden er 23.707 een tijd lang tijdens de vervolperiode niet behandeld; 23.343 patiënten kregen een statine voorgeschreven, 2.283 patiënten kregen een fibraat voorgeschreven en 900 patiënten kregen een statine en een fibraat voorgeschreven. Tweeduizenddrieënvijftig patiënten meldten spiergebonden symptomen en bij geen enkele patiënt bedroeg de creatinekinasespiegel meer dan 1.000 E/l.

Er werden 16 gevallen geïdentificeerd als mogelijke of waarschijnlijke gevallen van verworven nierinsufficiëntie. De totale incidentie in de statinegroep bedroeg 1,6 per 10.000 patiëntjaren, met een incidentie van 0 per 10.000 patiëntjaren in de cerivastatinegroep. In de groep die gelijktijdig een statine en een fibraat kreeg bedroeg dit aantal 27,2 per 10.000 patiëntjaren. Tijdens de opvolgingsperiode trad er geen enkel geval van fulminante leverinsufficiëntie op.

Er waren in totaal 992 gevallen van overlijden door alle oorzaken. De ruwe mortaliteitscijfers waren 8,3 per 1.000 personenjaren bij cerivastatine, 7,9 bij atorvastatine, 10 bij simvastatine, 10,8 bij pravastatine en 11,9 bij fluvastatine, in vergelijking met 6,3 bij de fibraten en 4,2 in de niet-behandelde groep.

### Mediplus

Deze Britse gegevensbank werd nagegaan op voor de eerste maal vastgestelde gevallen van myopathie, myositis of nierinsufficiëntie na het voorschrijven van een statine. Bij de patiënten die niet hadden overgeschakeld op een ander statine werd de analyse opnieuw uitgevoerd. Er bleek weinig verschil te zijn tussen de statines wat het ruwe absolute risico op myopathie/nierinsufficiëntie betreft.

### **Aanvullende gegevens**

Bij herziening van de oorspronkelijke door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekte gegevens rezen verscheidene vragen naar aanleiding waarvan het CPMP bijkomende informatie vroeg. Derhalve stelde het CPMP in december 2001 een lijst van onopgeloste kwesties op.

### **Wisselwerking tussen cerivastatine en clopidogrel**

#### In vitro studies

Er werd een onderzoek uitgevoerd over de mogelijke farmacokinetische wisselwerking tussen clopidogrel en cerivastatine op menselijke levermicrosomen. Uit de resultaten blijkt dat een eventuele farmacokinetische wisselwerking niet te wijten is aan de remming van het door CYP450 gemedieerde metabolisme van cerivastatine.

#### Gegevens uit klinische studies

De Princess-studie had als doel te bepalen of een vroegtijdige acute behandeling met cerivastatine na myocardinfarct de incidentie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit doet afnemen. De patiënten werden gerandomiseerd met het oog op toediening van hetzij 0,4 mg, hetzij een placebo, met mogelijke verhoging van de dosis tot 0,8 mg. Deze studie werd stopgezet na het uit de handel nemen van cerivastatine.

### Spontane gegevens

Bij heranalyse van aan de houder van de vergunning voor het in de handel brengen tot 30 september 2001 gemelde spontane gegevens bleken er in 7.620 rapporten 1.579 bevestigde gevallen van rabdomyolyse te zijn. In 576 (36,5%) gevallen werden gemfibrozil of andere fibraten tegelijkertijd voorgeschreven en in 246 (15,6%) gevallen bleek dit clopidogrel te zijn. In zes gevallen werden gemfibrozil en clopidogrel tegelijkertijd voorgeschreven. De meeste gevallen (85%) van rabdomyolyse, gemeld in verband met gelijktijdig gebruik van clopidogrel, betroffen patiënten die hetzij 0,4 mg, hetzij 0,8 mg cerivastatine kregen. In zeventien gevallen moest een dodelijke afloop worden vastgesteld (17,2% van alle gevallen van overlijden).

Het aantal meldingen van rabdomyolyse was verhoogd wanneer dosissen cerivastatine van 0,4 mg of meer samen met clopidogrel werden voorgeschreven, in vergelijking met een monotherapie. Bij dosissen cerivastatine van 0,8 mg is het aantal meldingen vergelijkbaar met dat vastgesteld bij deze dosis met gelijktijdig gebruik van gemfibrozil.

Er zijn tal van klinische aanwijzingen van een wisselwerking tussen clopidogrel en cerivastatine, met als gevolg een verhoogde plasmaspiegel van cerivastatine en derhalve een verhoogd risico op rabdomyolyse. Op basis van de in vitro gegevens blijkt het mechanisme van de wisselwerking niet te wijten te zijn aan afremming van een door CYP450 gemedieerd metabolisme, maar het exacte mechanisme is voorspelbaar niet opgehelderd. Geen enkele wisselwerking met gemfibrozil of clopidogrel was voorspelbaar op basis van het metabolisme van cerivastatine. Daar het definitieve mechanisme onbekend is, is het moeilijk te voorspellen hoeveel andere mogelijke wisselwerkingen er zijn die mogelijk aanleiding geven tot een verhoogd risico op rabdomyolyse.

**Onderbouwing door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van het feit dat het risico op myopathie bij 0,1 mg tot 0,3 mg cerivastatine niet hoger is dan dat bij andere gelijkwaardige dosissen van de andere statines**

Uit gegevens van 8.804 aan klinische studies deelnemende patiënten die 8 tot 24 weken lang 0,025 mg tot 0,4 mg cerivastatine kregen, blijkt dat het percentage patiënten met een verhoogd CPK-gehalte  $\geq 10 \times \text{ULN}$  soortgelijk is bij alle dosissen en bij placebo. Bij langdurige blootstelling ( $> 24$  weken) is er een lichte verhoging bij 0,4 mg cerivastatine in vergelijking met de lagere dosissen of met andere statines. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen voerde aan dat er meer kans is dat rabdomyolyse optreedt tijdens de eerste 6 tot 12 weken van de behandeling en dat derhalve de gegevens van kortdurende behandelingen betekenisvoller zijn.

Gegevens van gepubliceerde klinische studies wijzen uit dat het risico op onbevestigde rabdomyolyse (met inbegrip van gevallen waarin enkel hetzij een verhoogd CPK-gehalte, hetzij spiersymptomen optreden) bij cerivastatine vergelijkbaar is met dat bij de andere statines.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verstrekke bijgewerkte gegevens van spontane meldingen afkomstig van de AERS-gegevensbank van het FDA, met meldingen tot 7 augustus 2001 (voorheen 31 december 2000). Het percentage bevestigde gevallen van rabdomyolyse geassocieerd met 0,2 mg tot 0,8 mg cerivastatine als monotherapie is groter dan bij enig ander statine. Het aantal meldingen bij dosissen cerivastatine van 0,2 mg en 0,4 mg als monotherapie is hoger dan dat bij gelijkwaardige dosissen simvastatine en atorvastatine. Het aantal meldingen bij een combinatietherapie op basis van dosissen cerivastatine van 0,4 mg en 0,8 mg en gemfibrozil is aanzienlijk verhoogd in vergelijking met gelijkwaardige dosissen simvastatine en atorvastatine.

Uit gegevens over patiënten die gelijktijdig cerivastatine en clopidogrel kregen, blijkt een verhoogd aantal meldingen van bevestigde rabdomyolyse. In landen buiten de Verenigde Staten bedroeg het totaal aantal bevestigde gevallen van rabdomyolyse 16 bij gecombineerd gebruik van cerivastatine en clopidogrel, waarvan 4 sterfgevallen.



Er werden geen gevallen van bevestigde rbdomyolyse bij gelijktijdige toediening van clopidogrel gemeld bij de andere statines, uitgezonderd voor 3 gevallen met simvastatine, maar geen sterfgevallen. Wanneer de gegevens inzake blootstelling in consideratie worden genomen, dan zijn de gemelde gevallen aanzienlijk hoger met cerivastatine.

In de Verenigde Staten waren er in totaal 49 bevestigde gevallen van rbdomyolyse bij gecombineerd gebruik van cerivastatine en clopidogrel, waarvan 8 gevallen van overlijden. Het aantal gemelde gevallen van cerivastatine was aanzienlijk hoger in vergelijking met simvastatine en pravastatine in combinatie met clopiogrel. Er waren geen gemelde gevallen voor de andere statines.

Gevalen van dodelijke rbdomyolyse, gemeld aan het FDA vóór 26 juni 2001 en in verband gebracht met de verschillende statines, zijn samengevat in tabel 8 en recent gepubliceerd in de New England Journal of Medicine.

Tabel 8: Gemelde gevallen van dodelijke rbdomyolyse bij alle in de Verenigde Staten verstrekte statines sinds het in de handel brengen van deze producten

	Cerivastatine	Atorvastatine	Fluvastatine	Lovastatine	Pravastatine	Simvastatine	Totaal
Vergunningsdatum	26 juni 1997	17 dec. 1996	31 dec. 1993	31 aug. 1987	31 okt. 1991	23 dec. 1991	
Dodelijke gevallen van rbdomyolyse	31	6	0	19	3	14	73
Gemelde gevallen (per 1 miljoen voorschrijvingen)	3,16	0,04	0	0,19	0,04	0,12	0,15

Dodelijke rbdomyolyse is uitzonderlijk bij gebruikers van statines, met een veel lager aantal dan 1 gemeld geval van overlijden per miljoen voorschrijvingen bij de meeste statines. Het aantal met een behandeling met cerivastatine in verband gebrachte gevallen van dodelijke rbdomyolyse bedraagt echter 16 tot 80 maal meer dan het aantal bij enig ander statine. Na uitsluiting van de gevallen waarin gemfibrozil gelijktijdig werd toegediend, bedraagt het aantal gemelde gevallen van dodelijke rbdomyolyse 1,9 per miljoen voorschrijvingen, hetzij 10 tot 50 maal meer dan de gevallen in verband gebracht met de andere statines. Het aantal dodelijke gevallen zonder clopidogrel als gelijktijdige medicatie werd in deze publicatie niet vermeld.

## Farmaco-epidemiologische studies

### US PACIFIC HEALTHCARE STUDIE

Er werd een eindrapport van de 3<sup>de</sup> PacifiCare/Prescription Solutions-studie ontvangen. De door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen aanvankelijk ingediende aanvraag bevatte het voorlopig rapport. Het belangrijkste verschil tussen het eindrapport en het voorlopig studierapport betreft de definitie van nierinsufficiëntie volgens de casusdefinitie. Ofschoon alle gevallen van nierinsufficiëntie reeds in het voorlopig rapport vermeld waren, was de casusdefinitie in dit eindrapport beperkter, waardoor het aantal gevallen ietwat lager was. Het eindrapport bevatte aanvullende gegevens over co-morbiditeit, gelijktijdige medicaties, overlijden, leverreacties en mortaliteit. Het totaal der resultaten stemde echter volledig overeen met vroegere rapporten. Bij 3,2% van de populatie werd gelijktijdig gemfibrozil voorgeschreven.

Het niet-aangepaste risico op myopathie schommelde van 0,59% bij lovastatine tot 0,27% bij pravastatine. Het risico bij cerivastatine bedroeg 0,54%. De aangepaste odds-ratio voor myopathie na gelijktijdig gebruik van cerivastatine en gemfibrozil, vergeleken met pravastatine, bedroeg 10,5 (95% BI 4,2 tot 26,2). Bij geen enkele van de andere statines was de odds-ratio statistisch significant verhoogd in vergelijking met pravastatine als gelijktijdige behandeling. De aangepaste odds-ratio voor myopathie na monotherapie op basis van cerivastatine, in vergelijking met pravastatine, bedroeg 1,4 (95% BI 1,09 tot 1,74). Bij fluvastatine en atorvastatine was de odds-ratio in vergelijkbare mate verhoogd, vergeleken met pravastatine als monotherapie.

Van de gevallen van myopathie, werd 6,2% in het ziekenhuis opgenomen: van de opgenomen patiënten bij wie de diagnose gesteld werd, nam het merendeel (42%) cerivastatine. Deze patiënten gebruikten ook vaker gelijktijdig gemfibrozil dan de wegens andere statines met myopathie in het ziekenhuis opgenomen patiënten. Van de patiënten met cerivastatinegebonden myopathie, gebruikte 61%  $\leq 0,4$  mg en bij 1% werd de dosis gaandeweg verhoogd, terwijl 37% van de patiënten overschakelde van een ander statine op een lage dosis cerivastatine. Er was geen verschil tussen het vastgestelde en het verwachte aantal gevallen van overlijden bij de verschillende statines.

### GPRD

Het voorlopige rapport van de studie werd ingediend als onderdeel van het aanvankelijk antwoord van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen. Dit eindrapport van de studie bevatte bijkomende patiënten en verhoogde aldus de voor analyse beschikbare persoonjaren.

De algehele incidentie van buiten het ziekenhuis verworven acute nierinsufficiëntie bij alle gevallen bedroeg 1,4 per 10.000. De incidentie van acute nierinsufficiëntie was niet statistisch significant verschillend bij de verschillende statines. Slechts één geval van acute nierinsufficiëntie, waarvan beoordeeld werd dat het te wijten was aan een crush-syndroom, vertoonde klinische symptomen van rabdomyolyse. Dit resulteerde in een buiten het ziekenhuis verworven incidentie van rabdomyolyse van 2,9 per miljoen persoonjaren. Er traden geen gevallen van fulminante leverinsufficiëntie op bij de studiepopulatie tijdens de vervolgperiode.

Er waren in totaal 2.826 gevallen van overlijden door alle oorzaken. De ruwe mortaliteit bedroeg 11,9 per 1.000 persoonjaren bij simvastatine, 12,2 bij cerivastatine, 11,0 bij atorvastatine, 10,8 bij pravastatine en 12,1 bij fluvastatine, in vergelijking met 7,9 bij fibraten, 5,5 in de onbehandelde groep en 17,5 tijdens de periode van therapieontrouw bij patiënten die op een gegeven ogenblik met lipidenverlagende middelen behandeld werden. De analyse van de mortaliteit werd beperkt door het ontbreken van de controle van cardiovasculaire risicofactoren zoals roken, diabetes en hypertensie.

Tot besluit kan gesteld worden dat deze studie geen statistisch significant verschil uitwees tussen het risico op buiten het ziekenhuis verworven acute nierinsufficiëntie en de mortaliteit door alle oorzaken bij cerivastatine, in vergelijking met simvastatine. Er werd geen statinegebonden rabdomyolyse geïdentificeerd. Gezien de kleine aan cerivastatine blootgestelde populatie (3.309 patiënten) en de met statines behandelde patiënten in het algemeen, kunnen uit deze studie geen conclusies getrokken worden met betrekking tot dosisafhankelijke ernstige myotoxiciteit, noch kan er een vergelijking gemaakt worden van de verschillende statines met betrekking tot de myotoxiciteit.

### BESPREKING

De met statines in verband gebrachte vaakst voorkomende bijwerkingen zijn van niet-ernstige aard, zoals spijsverteringsstoornissen, hoofdpijn, spierpijn, CZS-stoornissen en slaapstoornissen. Levotoxiciteit en myopathieën zijn de klinisch belangrijkste bijwerkingen. Het veiligheidsprofiel van cerivastatine, met uitzondering van het risico op myopathie, blijkt vergelijkbaar te zijn met dat van de andere statines. Vergelijkende gegevens van gepubliceerde klinische studies wijzen uit dat het risico op ongunstige gebeurtenissen wat de lever betreft en op ernstige ongunstige gebeurtenissen mogelijk lager is bij cerivastatine.

Uit gebundelde gegevens van de analyse van klinische studies over cerivastatine blijkt dat de incidentie van ongunstige gebeurtenissen die wijzen op spierbeschadiging, met inbegrip van een CPK-gehalte  $\geq 10 \times \text{ULN}$ , dosisafhankelijk verhoogt. Bij 0,8 mg cerivastatine is de incidentie van een CPK-gehalte  $> 10 \times \text{ULN}$  3 maal hoger dan die bij 0,4 mg cerivastatine (2,0% vs. 0,6%) en 6 maal hoger dan die bij andere statines (2,0% vs. 0,35%).

Herziening van de gegevens met betrekking tot de veiligheid in alle gepubliceerde studies over statines wijst uit dat een behandeling met cerivastatine verband houdt met een verhoogd risico op rabdomyolyse, in vergelijking met gelijkwaardige dosissen van de andere statines. Dit is bijzonder uitgesproken bij 0,8 mg cerivastatine, waarbij de incidentie van rabdomyolyse 4 tot 10 maal hoger is

dan die bij de andere statines, ofschoon de incidentie van rabdomyolyse bij 0,4 mg cerivastatine 2 maal hoger is dan bij andere statines. Het argument van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen dat er zeer weinig gevallen van rabdomyolyse gemeld werden tijdens klinische studies en dat derhalve de bij cerivastatine vastgestelde hogere incidentie in vergelijking met de andere statines met het nodige voorbehoud dient te worden geïnterpreteerd, wordt aanvaard. Gezien de omvang van de studies en de patiëntenpopulatie (zorgvuldig geselecteerd en nauwlettend gevolgd) is het klein aantal gevallen echter niet onverwacht.

Uit de bijgewerkte gegevens van de gegevensbank van het FDA blijkt dat het aantal gemelde gevallen van bevestigde rabdomyolyse in verband met 0,2 mg tot 0,8 mg cerivastatine als monotherapie hoger is dan dat bij enig ander statine.

Het aantal gemelde gevallen bij 0,4 mg en 0,8 mg cerivastatine gebruikt in combinatie met gemfibrozil is veel hoger dan waargenomen met gelijkwaardige dosissen simvastatine en atorvastatine. Gegevens van patiënten die gelijktijdig cerivastatine en clopidogrel kregen wijzen op een verhoogd aantal gevallen van bevestigde rabdomyolyse.

De in de Verenigde Staten en in het Verenigd Koninkrijk uitgevoerde farmaco-epidemiologische studies wijzen niet op een verhoogd risico op myopathie bij cerivastatine wanneer het als monotherapie gebruikt wordt, in vergelijking met de andere statines. Er was echter enige twijfel omtrent de methodologie, waardoor conclusies met betrekking tot het relatieve risico van statines onderling moeilijk te trekken zijn. In de Amerikaanse studies wordt bevestigd dat er een verhoogd risico op myopathie was wanneer cerivastatine gebruikt werd in combinatie met gemfibrozil.

De beschikbare gegevens van de PRINCESS-studie en spontane meldingen wijzen er sterk op dat het risico op rabdomyolyse verhoogd is wanneer cerivastatine en clopidogrel gelijktijdig worden toegediend en dat dit verhoogd risico wellicht te wijten is aan een wisselwerking tussen deze twee geneesmiddelen. Ofschoon er geen formele studies bij gezonde vrijwilligers werden uitgevoerd om een farmacokinetische wisselwerking te bevestigen, bestaat er momenteel geen reden om aan te nemen dat het hier mogelijk gaat om een farmacodynamische wisselwerking. Bovendien is het mechanisme waardoor deze mogelijke wisselwerking kan optreden, alsnog niet opgehelderd.

Duidelijk is dat de wisselwerkingen tussen cerivastatine en gemfibrozil of clopidogrel niet konden worden voorspeld op basis van wat thans bekend is over hun metabolisme. Ondanks de schorsing van de vergunningen met betrekking tot cerivastatine, heeft het ontbreken van een definitief mechanisme waardoor cerivastatine rabdomyolyse induceert en in wisselwerking treedt met gemfibrozil en clopidogrel belangrijke gevolgen voor de baten/risicoverhouding van cerivastatine.

## **CONCLUSIES**

Cerivastatine bewerkstelligt een doeltreffende en dosisafhankelijke daling van het totale cholesterol, het LDL-cholesterol, het gehalte triglyceriden en apolipoproteïne B, en tevens een stijging van het HDL-cholesterol. Atorvastatine en simvastatine zijn mogelijk werkzamer bij de hogere goedgekeurde dosissen. In tegenstelling tot sommige andere statines, zijn er geen gegevens beschikbaar die de werkzaamheid van cerivastatine aantonen bij de primaire of de secundaire preventie van kransslagaderziekten, maar er is geen reden om te veronderstellen dat het geen positief effect zou hebben.

Er zijn overtuigende aanwijzingen dat het risico op rabdomyolyse bij cerivastatine dosisafhankelijk is. Uit de analyse van spontane meldingen blijkt dat het risico op myotoxiciteit vooral hoger wordt vanaf 0,4 mg.

Bij beoordeling van spontane meldingen van bijwerkingen blijkt er een verhoogd aantal gevallen van rabdomyolyse, met inbegrip van gevallen met dodelijke afloop, bij cerivastatine te zijn, in vergelijking met andere statines. Deze bevinding blijft gehandhaafd, zelfs wanneer meldingen over in wisselwerking tredende geneesmiddelen uitgesloten worden.

Gegevens van farmaco-epidemiologische studies staven niet dat er een verhoogd risico zou zijn bij een monotherapie op basis van cerivastatine. In deze studies wordt echter bevestigd dat er een verhoogd risico is bij gelijktijdig voorschrijven van gemfibrozil.

Het risico op rhabdomyolyse is sterk verhoogd wanneer cerivastatine gebruikt wordt in combinatie met gemfibrozil of clopidogrel. Het ontbreken van voorspelbaarheid van mogelijke wisselwerkingen tussen cerivastatine en andere geneesmiddelen heeft belangrijke gevolgen voor de risico/batenverhouding. Gezien de ervaring in de Verenigde Staten, wordt vermijden van gelijktijdig voorschrijven ervan met andere mogelijk in wisselwerking tredende producten, beschouwd als onrealistisch.

Derhalve oordeelde het CPMP dat de baten/risicoverhouding van cerivastatine negatief is in normale gebruiksomstandigheden voor alle voorheen goedgekeurde dosissen.

## **REDENEN VOOR DE INTREKKING VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Overwegende dat,

- niettegenstaande het voornemen van de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen om alle vergunningen voor het in de handel brengen van cerivastatine bevattende geneesmiddelen, verleend overeenkomstig de wederzijdse erkenningsprocedure, in te trekken, besloot het CPMP de verwijzingsprocedure, ingediend krachtens artikel 36 van Richtlijn 2001/83/EG, voort te zetten aangezien er een probleem van volksgezondheid diende te worden besproken;

- het comité erkende dat cerivastatine bevattende geneesmiddelen werkzaam zijn bij de behandeling van hyperlipidemie maar geen specifiek therapeutisch voordeel bieden ten opzichte van vergelijkbare geneesmiddelen;

- het comité bepaalde dat er bezorgdheid was omtrent het veiligheidsprofiel van cerivastatine bevattende geneesmiddelen, in het bijzonder met betrekking tot het risico op rhabdomyolyse;

- het risico op rhabdomyolyse sterk verhoogd is wanneer cerivastatine gelijktijdig wordt gebruikt met gemfibrozil of clopidogrel. Deze wisselwerkingen konden niet worden voorspeld op basis van wat momenteel bekend is over het metabolisme van deze geneesmiddelen;

- het CPMP oordeelde dat het ontbreken van de voorspelbaarheid van mogelijke wisselwerkingen met andere geneesmiddelen en de moeilijkheid om gelijktijdig voorschrijven met andere mogelijk in wisselwerking tredende producten een aanhoudend risico betekent;

- het comité op basis van de huidige gegevens oordeelde dat de risico/batenverhouding van cerivastatine bevattende geneesmiddelen ongunstig is;

- adviseert het CPMP de vergunningen voor het in de handel brengen van cerivastatine bevattende geneesmiddelen, verleend overeenkomstig de wederzijdse erkenningsprocedure (zie bijlage I), in te trekken aangezien het van mening is dat dergelijke geneesmiddelen in normale gebruiksomstandigheden schadelijk zijn.