

## **ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES DO MEDICAMENTO , FORMA FARMACÊUTICA,  
DOSAGENS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO, TITULARES DA AUTORIZAÇÃO DE  
INTRODUÇÃO NO MERCADO, APRESENTAÇÃO E DIMENSÕES DAS EMBALAGENS  
NOS ESTADOS-MEMBROS**

## ANEXO I

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da autorização de introdução no mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>	<u>Apresentação</u>	<u>Dimensão das embalagens</u>
ÁUSTRIA	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
ÁUSTRIA	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
ÁUSTRIA	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	30 comprimidos
ÁUSTRIA	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	30 comprimidos
ÁUSTRIA	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Liposterol	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	30 comprimidos

<b>BÉLGICA</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>BÉLGICA</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>BÉLGICA</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>BÉLGICA</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>BÉLGICA</b>	Fournier Pharma S.A. Rue des Trois Arbres, 16b B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>DINAMARCA</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	28 comprimidos

<b>DINAMARCA</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	28 e 98 comprimidos
<b>DINAMARCA</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	28 e 98 comprimidos
<b>DINAMARCA</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	28 e 98 comprimidos
<b>FINLÂNDIA</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>FINLÂNDIA</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>FINLÂNDIA</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos

<b>FINLÂNDIA</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>FRANÇA</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 comprimidos 160 comprimidos (hospital)
<b>FRANÇA</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28 e 30 comprimidos 50, 98, 100 e 160 comprimidos (hospital)
<b>FRANÇA</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28 e 30 comprimidos 50, 98, 100 e 160 comprimidos (hospital)
<b>FRANÇA</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28 e 30 comprimidos 50, 98, 100 e 160 comprimidos (hospital)

<b>FRANÇA</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blisters	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 comprimidos 160 comprimidos (hospital)
<b>FRANÇA</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blisters	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 comprimidos 160 comprimidos (hospital)
<b>FRANÇA</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blisters	14, 20, 28 e 30 comprimidos 50, 98, 100 e 160 comprimidos (hospital)
<b>FRANÇA</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blisters	14, 20, 28 e 30 comprimidos 50, 98, 100 e 160 comprimidos (hospital)
<b>ALEMANHA</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blisters	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)

<b>ALEMANHA</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>ALEMANHA</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>ALEMANHA</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)
<b>ALEMANHA</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>ALEMANHA</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>ALEMANHA</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>ALEMANHA</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)

<b>ALEMANHA</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>ALEMANHA</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>ALEMANHA</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>ALEMANHA</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	20, 30, 50, 100 (OP) 20 (UM)
<b>GRÉCIA</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 28, 30, 50, 98 e 100 comprimidos
<b>GRÉCIA</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 28, 30, 50, 98 e 100 comprimidos
<b>GRÉCIA</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 28, 30, 50, 98 e 100 comprimidos
<b>GRÉCIA</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos



<b>GRÉCIA</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 28, 30, 50, 98 e 100 comprimidos
<b>GRÉCIA</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 28, 30, 50, 98 e 100 comprimidos
<b>GRÉCIA</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 28, 30, 50, 98 e 100 comprimidos
<b>GRÉCIA</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>ISLÂNDIA</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	28 e 98 comprimidos
<b>ISLÂNDIA</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	28 comprimidos
<b>ISLÂNDIA</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	98 comprimidos

<b>ISLÂNDIA</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	28 e 98 comprimidos
<b>IRLANDA</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>IRLANDA</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>IRLANDA</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>IRLANDA</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos

<b>ITÁLIA</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 28 e 98 comprimidos
<b>ITÁLIA</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 28 e 98 comprimidos
<b>ITÁLIA</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 28 e 98 comprimidos
<b>ITÁLIA</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>ITÁLIA</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 28 e 98 comprimidos
<b>ITÁLIA</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 28 e 98 comprimidos
<b>ITÁLIA</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 28 e 98 comprimidos
<b>ITÁLIA</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos

<b>ITÁLIA</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 28 e 98 comprimidos
<b>ITÁLIA</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 28 e 98 comprimidos
<b>ITÁLIA</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 28 e 98 comprimidos
<b>ITÁLIA</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>LUXEMBURGO</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>LUXEMBURGO</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>LUXEMBURGO</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos

<b>LUXEMBURGO</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>LUXEMBURGO</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>LUXEMBURGO</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>LUXEMBURGO</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>LUXEMBURGO</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98 e 100 comprimidos
<b>PAÍSES BAIXOS</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,1 mg	Comprimido revestido por películas	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>PAÍSES BAIXOS</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,2 mg	Comprimido revestido por películas	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos

<b>PAÍSES BAIXOS</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,3 mg	Comprimido revestido por películas	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>PAÍSES BAIXOS</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,4 mg	Comprimido revestido por películas	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>PORTUGAL</b>	Fournier Farmacêutica Portugal Lda. PRT Avenida Eng. Duarte Pacheco Amoreiras P-1070 Lisboa	Cholstat	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>PORTUGAL</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14 e 28 comprimidos
<b>PORTUGAL</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 28 e 56 comprimidos
<b>PORTUGAL</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 28 e 56 comprimidos
<b>PORTUGAL</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos

<b>ESPAÑA</b>	Química Farmacéutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	28 comprimidos
<b>ESPAÑA</b>	Química Farmacéutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	28 comprimidos
<b>ESPAÑA</b>	Química Farmacéutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	28 comprimidos
<b>ESPAÑA</b>	Química Farmacéutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	28 comprimidos
<b>ESPAÑA</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	28 comprimidos
<b>ESPAÑA</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	28 comprimidos
<b>ESPAÑA</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	28 comprimidos

<b>ESPAÑA</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	28 comprimidos
<b>SUÉCIA</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>SUÉCIA</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>SUÉCIA</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>SUÉCIA</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>REINO UNIDO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos



<b>REINO UNIDO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>REINO UNIDO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>REINO UNIDO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>REINO UNIDO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>REINO UNIDO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos

<b>REINO UNIDO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>REINO UNIDO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>REINO UNIDO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>REINO UNIDO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>REINO UNIDO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos

<b>REINO UNIDO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>REINO UNIDO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,1 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>REINO UNIDO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,2 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>REINO UNIDO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,3 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos
<b>REINO UNIDO</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,4 mg	Comprimido revestido por película	Via oral	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 e 160 comprimidos

## **ANEXO II**

### **CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA RETIRADA DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO APRESENTADOS PELA EMEA**

## CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

### RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DOS MEDICAMENTOS CONTENDO CERIVASTATINA AUTORIZADOS AO ABRIGO DO PROCEDIMENTO DE RECONHECIMENTO MÚTUO.

A cerivastatina (Lipobay) é um inibidor da HMG CoA reductase autorizado na Europa ao abrigo do sistema de Reconhecimento Mútuo em doses de 0,1- 0,4 mg para o tratamento da hiperlipidemia. Desde a primeira autorização de Lipobay na UE que as informações sobre fármaco incluem advertências sobre o risco de miopatia, incluindo rabdomiólise, bem como advertências sobre a sua interação com gemfibrozil. Nos E.U.A., foi acrescentada às informações sobre o fármaco, em 1999, uma contra-indicação específica relativa à sua prescrição concomitante com gemfibrozil.

A discussão da actualização do Resumo das Características do Medicamento (alteração de Tipo II) a nível europeu estava em curso quando as autoridades espanholas referiram a sua preocupação com o número de notificações de casos fatais de rabdomiólise em associação com Lipobay apresentadas em Espanha. Havia preocupações com um possível aumento do risco de rabdomiólise relacionado com o uso de cerivastatina – em particular em associação com gemfibrozil. Na sequência de discussões entre o RU, na qualidade de Estado Membro de Referência para o Lipobay, a Espanha e o titular da autorização de introdução no mercado (TAIM), Bayer, foi aplicada, em 25/26 de Junho, uma Medida Urgente de Segurança. Foram introduzidas no Resumo das Características do Medicamento (RCM) as seguintes alterações: introdução de uma contra-indicação relativa ao uso concomitante de cerivastatina e gemfibrozil, limitação da dose máxima a 0,4 mg e reforço da importância do ajustamento da dose.

Em 8 de Agosto de 2001, a Bayer anunciou que suspendia voluntariamente a comercialização e distribuição da cerivastatina tanto nos mercados da Europa como dos E.U.A., na pendência de uma nova avaliação do risco de rabdomiólise associado à sua utilização.

Em 19 de Setembro de 2001, Portugal notificou a EMEA de um pedido de arbitragem nos termos do artigo 15ºA da Directiva 75/319/CEE (actualmente artigo 36º da Directiva 2001/83/EC) relativo a todos os medicamentos contendo cerivastatina aprovados ao abrigo de um Procedimento de Reconhecimento Mútuo. Portugal solicitou a realização de uma avaliação completa do risco-benefício de cerivastatina devido a preocupações relacionadas com um possível aumento do risco de rabdomiólise.

## QUESTÕES RELATIVAS À EFICÁCIA

Teve lugar no seio do CPMP um debate sobre a eficácia de medicamentos contendo cerivastatina com base nos relatórios de avaliação do relator e co-relator e nos dados apresentados pelo TAIM, cujos pontos principais são adiante referidos.

### **Análise agrupada dos dados de eficácia a partir de nos ensaios clínicos**

A análise incluiu 19 estudos com distribuição aleatória, com dupla ocultação, controlados com placebo e/ou um fármaco activo, realizados no período compreendido entre o Verão de 1992 e a Verão de 2000. Os estudos foram efectuados em 7 568 doentes, a maioria dos quais com hipercolesterolemia primária, embora alguns doentes apresentassem hiperlipidemia mista e hipertrigliceridemia.

No Quadro 1 apresentam-se as alterações dos parâmetros lipídicos registadas às 8 semanas. A redução do C-LDL observada com todas as dosagens de cerivastatina difere significativamente da registada com placebo ( $P < 0,0001$ ), variando entre -22,7% (0,1 mg) e -41,9% (0,8 mg) após 8 semanas de tratamento. A diferença entre todas as dosagens de cerivastatina é também significativa ( $P < 0,01$ ). Os efeitos sobre o C-LDL, embora se mantenham, são ligeiramente menores após 52 semanas.

Quadro 1: Alterações dos parâmetros lipídicos após 8 semanas- análise por população destinada a ser tratada, médias de QM ajustadas

Grupo de Tratamento	C-LDL	CT	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%

### Eficácia comparativa das estatinas

Os dados publicados sobre a eficácia comparativa das estatinas demonstram um padrão de doses redutoras do colesterol das LDL equipotentes, conforme indica o Quadro 2 em baixo. As doses de simvastatina 10 mg ou lovastatina 20mg ou pravastatina 20 mg ou fluvastatina 40mg ou cerivastatina 0,2 mg induziram uma descida de 27% do colesterol das LDL. Estes resultados corroboram a análise de dados procedentes de ensaios clínicos publicados efectuada pelo TAIM.

Quadro 2: Eficácia comparativa de seis estatinas actualmente disponíveis sobre os lípidos e lipoproteínas em doentes sem hipertrigliceridémia (adaptado de Maron e outros., Circulation 2000;101:207-213)

Dose equipotente de estatinas (mg)						Alteração dos níveis de lípidos e lipoproteínas			
Atorva	Simva	Lova	Prava	Fluva	Ceriva	CT	C-LDL	C-HDL	Trigs
----	10	20	20	40	0,2	-22%	-27%	4-8%	-10-15%
10	20	40	40	80	0,4	-27%	-34%	4-8%	-10-15%
20	40	80	----	----	0,8	-32%	-41%	4-8%	-15-25%
40	80	----	----	----	----	-37%	-48%	4-8%	-20-30%
80	----	----	----	----	----	-42%	-55%	4-8%	-25-35%

A análise dos dados originais facultados pelo TAIM levantou várias questões, levando a que o CPMP solicitasse informações suplementares. Os dados adicionais sugerem que a cerivastatina 0,4 mg possui uma eficácia hipocolesterolemiantes semelhante à da atorvastatina 10 mg, da simvastatina 20 mg ou da pravastatina 40 mg.

### Estudos de prevenção primária e secundária

Os ensaios clínicos em larga escala da lovastatina, pravastatina e simvastatina demonstraram os benefícios do uso das estatinas na prevenção, tanto primária como secundária, da doença cardíaca bem como na prevenção a longo prazo. Não se dispõe de dados deste tipo relativamente à cerivastatina.

### CONCLUSÕES DO CPMP SOBRE A EFICÁCIA

A cerivastatina reduz de forma eficaz e dose-dependente (0,1-0,8 mg/DIA) o colesterol total, o colesterol das LDL e os trigliceridos e aumenta o colesterol das HDL. Em conformidade com a documentação apresentada, a dose diária de 0,4 mg, correspondente à dose máxima recomendada aprovada, demonstra uma eficácia hipocolesterolemiantes de amplitude semelhante à da atorvastatina 10 mg, da simvastatina 20 mg ou da pravastatina 40 mg/dia. Os dados sugerem que é possível obter uma eficácia superior com as dosagens mais altas autorizadas de atorvastatina ou simvastatina. Não foram realizados ensaios para averiguar a eficácia da cerivastatina na prevenção primária ou secundária da doença coronária. Todavia, não existe qualquer razão para crer que o efeito benéfico observado após o tratamento com outras estatinas não seria igualmente aplicável à cerivastatina.

## QUESTÕES RELATIVAS À SEGURANÇA

Teve lugar no seio do CPMP um debate sobre a segurança de medicamentos contendo cerivastatina com base nos relatórios de avaliação do relator e co-relator e nos dados apresentados pelo TAIM. Apresenta-se seguidamente um resumo dos pontos principais.

As reacções adversas relatadas com frequência em associação com as estatinas incluem perturbações gastrointestinais, cefaleias, mialgia, dispepsia, perturbações do sistema nervoso central e perturbações do sono. As reacções adversas clinicamente mais graves são a hepatotoxicidade e as miopatias, incluindo a rbdomiólise.

### Dados pré-clínicos

Os dados toxicológicos confirmaram a miotoxicidade da cerivastatina

### Dados farmacocinéticos

A cerivastatina é rápida e completamente (98%) absorvida pelo aparelho gastrointestinal; as concentrações plasmáticas atingem o pico no período de 2-3 horas após a administração declinando a seguir de forma mono-exponencial. A farmacocinética da cerivastatina é linear: a concentração plasmática máxima ( $C_{max}$ ) e a área sob a curva (AUC) aumentam proporcionalmente à dose nos limites posológicos de 0,05 a 0,8 mg. A 60%, a biodisponibilidade da cerivastatina é superior à de qualquer outra estatina.

A cerivastatina é depurada exclusivamente por metabolismo hepático. Os metabolitos M-1 (desmetilados) e o metabolito M-23 (hidroxilado) representam as duas vias metabólicas, sendo a formação do M1 catalisada pelo citocromo P450 CYP2C8 e CYP3A4 e a do M-23 catalisada apenas pelo CYP2C8. Um terceiro metabolito minor (M-24) não é detectável no plasma humano. Os três metabolitos são inibidores activos da HMG CoA reductase possuindo uma potência semelhante à do fármaco original. Cerca de 70% da dose administrada é excretada sob a forma de metabolitos nas fezes e 30% na urina.

### Efeitos farmacocinéticos das interacções

As doses máximas dos potentes inibidores do CYP3A4, a eritromicina e o itraconazol, aumentaram as concentrações de cerivastatina até 50%, sem exercer quaisquer efeitos sobre os parâmetros de segurança ou a tolerabilidade em estudos de interacção. Não foi, contudo, convenientemente investigado o potencial de interacção entre a cerivastatina e os inibidores do CYP2C8, nem o efeito de fármacos indutores da enzima CYP sobre a biodisponibilidade da cerivastatina.

Em Maio de 2001, o TAIM investigou a interacção farmacocinética potencial com gemfibrozil num estudo com distribuição aleatória, cruzado, de 2 vias destinado a avaliar a influência de um tratamento prévio e concomitante de 600 mg de gemfibrozil 2x/dia com a duração de 3 dias sobre a farmacocinética de uma dose oral única de 0,2 mg de cerivastatina. O rácio da AUC da terapêutica combinada relativamente à monoterapia foi de 4,22 (3,48 – 5,12). O rácio da  $C_{max}$  foi, igualmente, de 1,82 (1,52-2,17). Além disso, os perfis individuais da concentração plasmática / tempo revelaram uma exposição sistémica prolongada e semi-vidas de eliminação alteradas, indicando uma interacção substancial entre os dois fármacos.

### Dados dos ensaios clínicos

O TAIM apresentou uma análise agrupada de 19 estudos realizados entre o Verão de 1992 e o Verão de 2000. Todos os estudos foram efectuados com distribuição aleatória, com dupla ocultação, incluíram pelo menos um ramo de controlo e tiveram uma duração mínima de 8 semanas. Seis dos estudos (3506 doentes) incluíram extensões a longo prazo (48-100 semanas), constituindo, portanto, uma população de segurança “a longo prazo”. Procedeu-se à comparação dos dados de segurança a curto prazo com os dados agrupados relativos ao placebo, enquanto que a segurança a longo prazo foi comparada com um grupo de tratamento conjunto que agrupava os dados relativos à lovastatina, simvastatina, à luvastatina e à pravastatina.

Conforme ilustra o quadro 3, na sequência de um tratamento a curto prazo, as elevações dos níveis de CPK >10xLSN são semelhantes nos doentes tratados com cerivastatina em doses compreendidas entre 0,2 mg e 0,4 mg, mas o aumento é 7 vezes superior nos doentes tratados com 0,8 mg.

Quadro 3: Aumento dos níveis de CPK (níveis basais normais e baixos) decorrente de um tratamento a 'curto-prazo'

Nível de aumento	Cerivastatina					Placebo
	0,1mg	0,2mg	0,3mg	0,4mg	0,8mg	
> 1xLSN	13,2%	12,9%	15,9%	16,4%	24,6%	10,4%
> 3xLSN	0,9%	1,0%	1,2%	1,7%	3,8%	1,0%
> 5xLSN	0,1%	0,5%	0,3%	0,8%	2,3%	0,6%
>10xLSN	0,0%	0,2%	0,2%	0,2%	1,4%	0,2%

Os sistemas orgânicos afectados com maior frequência, tanto nas análises a curto como a longo prazo, foram o organismo como um todo, o sistema digestivo e o sistema respiratório. Na maioria dos sistemas orgânicos, a incidência de efeitos adversos com as outras estatinas foi semelhante à da cerivastatina. No que se refere aos efeitos susceptíveis de indicar lesão muscular induzida pelo fármaco (aumento dos níveis de CPK, mialgia, dor nos membros inferiores, artralgia), a sua incidência é mais elevada com cerivastatina 0,8 mg do que com as doses mais baixas de cerivastatina e com as outras estatinas. Relativamente ao aumento dos níveis de CPK, a incidência registada com 0,8 mg é cerca de duas vezes superior à observada com as outras estatinas. O quadro é semelhante relativamente aos efeitos adversos que justificaram a suspensão do tratamento.

Quadro 4: Aumento dos níveis de CPK (níveis basais normais e baixos) decorrente do tratamento a longo prazo

Nível de aumento	Cerivastatina					Outras Estatinas
	0,1mg	0,2mg	0,3mg	0,4mg	0,8mg	
> 1xLSN	29,8%	25,8%	30,9%	30,6%	39,2%	27,0%
> 3xLSN	2,2%	2,6%	2,4%	3,9%	58,8%	2,6%
> 5xLSN	0,2%	1,0%	0,9%	2,1%	3,5%	1,1%
>10xLSN	0,0%	0,3%	0,4%	0,6%	2,0%	0,3%

Conforme ilustra o Quadro 4, a percentagem de doentes que apresentaram elevações dos níveis de CPK >10xLSN com cerivastatina 0,1mg a 0,3 mg após um tratamento prolongado é semelhante à observada com as outras estatinas. Esta percentagem aumenta ligeiramente com a cerivastatina 0,4 mg ( $\pm 2$  vezes), aumentando cerca de 7 vezes nos doentes tratadas com cerivastatina 0,8 mg. A análise por sexo e idade revela que a maior taxa de casos de elevação dos níveis de CPK >5xLSN no grupo de 0,8 mg foi observada em mulheres idosas ( $\geq 65$  anos), o que poderá indicar um grupo de risco potencial.

As incidências globais de todos os efeitos adversos revelam um aumento dose-dependente nos estudos a curto prazo. O aumento dose-dependente é menos marcado nos estudos a longo prazo em que não é detectada qualquer diferença entre a cerivastatina 0,4 mg e 0,8 mg. Este facto pode ficar a dever-se ao pequeno número de estudos realizados com as doses mais altas. Observa-se um padrão semelhante em relação aos efeitos adversos graves e aos efeitos adversos justificativos da suspensão do tratamento.

A incidência de efeitos adversos susceptíveis de indicar lesão muscular induzida pelo fármaco (aumento dos níveis de CPK, mialgia, artralgia e dor nos membros inferiores), é inequivocamente mais



elevada com a cerivastatina 0,8 mg do que com as dosagens mais baixas ou com outras estatinas. Utilizando dosagens de cerivastatina  $\leq 0,4$  mg num tratamento a curto prazo, a percentagem de doentes que apresenta elevações dos níveis de CPK  $>10 \times \text{LSN}$  é semelhante entre as dosagens e comparável à do placebo. Contudo, os dados a longo prazo revelam um ligeiro aumento (+2 vezes) com a cerivastatina 0,4 mg relativamente às dosagens mais baixas ou às outras estatinas. No tratamento a longo prazo, a incidência de níveis de CPK  $>10 \times \text{LSN}$  com cerivastatina 0,8 mg é cerca de 3 vezes superior à observada com cerivastatina 0,4 mg e 7 vezes mais elevada que a registada com outras estatinas. Não foram referidos casos de rabdomiólise em qualquer dos grupos de tratamento. Este facto dificilmente poderá ser considerado surpreendente uma vez que a população estudada foi, provavelmente, uma população altamente seleccionada e cuidadosamente monitorizada.

#### Dados de segurança comparativos de ensaios publicados

O TAIM realizou uma pesquisa bibliográfica sobre a segurança das estatinas e de associações de estatinas com fibratos. Nos Quadros 5 e 6 apresenta-se a incidência de rabdomiólise (confirmada e não confirmada), níveis elevados de ALT/AST, efeitos adversos justificativos de suspensão e efeitos adversos graves (EAG) registados com a cerivastatina 0,4 mg e 0,8 mg e com doses equipotentes das outras estatinas.

Quadro 5: Incidência de rabdomiólise (confirmada (c) e não confirmada (u), elevação dos níveis de AST/ALT e efeitos adversos graves (EAG) com cerivastatina 0,4 mg e uma dose equipotente de outras estatinas.

Dose (mg/dia)	Incidência (%)				
	Rabdo. (C)	Rabdo. (U)	ALT/AST $>3 \times \text{LSN}$	Suspensão devido a EAs	EAG
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

Quadro 6: Incidência de rabdomiólise (confirmada (c) e não confirmada (u), elevação dos níveis de AST/ALT e efeitos adversos graves (EAG) com cerivastatina 0,8 mg e com uma dose equipotente de outras estatinas.

Dose (mg/dia)	Incidência (%)				
	Rabdo. (C)	Rabdo. (U)	ALT/AST $>3 \times \text{LSN}$	Suspensão devido a EA	EAG
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

\*Não autorizada na UE

Estes dados sugerem que a incidência de rabdomiólise confirmada referida com a cerivastatina 0,4 mg e 0,8 mg em ensaios publicados é superior à das outras estatinas. Tal não é o caso, no entanto, relativamente à incidência de casos não confirmados, a qual é, globalmente, comparável à registada com as outras estatinas. Relativamente à associação das estatinas com fibratos, estes dados não

sugerem qualquer aumento da incidência de rabdomiólise (confirmada ou não confirmada) quando se utiliza qualquer estatina em associação com qualquer fibrato.

A incidência de efeitos adversos graves com cerivastatina 0,4mg é comparável à registada com atorvastatina, mas ligeiramente superior à da simvastatina e consideravelmente inferior à da registada com lovastatina em doses equipotentes. A incidência observada com cerivastatina 0,8 mg é inferior à de qualquer uma das outras estatinas, mas os dados são muito limitados.

Não foram notificados casos de morte nos doentes tratados com cerivastatina, comparativamente com 113 (1,4%), 106 (0,6%) e 5 (0,05%) mortes registadas em doentes tratados com, respectivamente, lovastatina, simvastatina e atorvastatina.

Globalmente, estes dados sugerem que a incidência de rabdomiólise confirmada e não confirmada é mais elevada com cerivastatina do que as outras estatinas. O TAIM observa que os casos de rabdomiólise suspeita (confirmada e não confirmada) correspondem ao pior cenário possível. Todavia, a mialgia, um sintoma referido com frequência, foi classificada como rabdomiólise não confirmada salvo quando acompanhada de níveis de CPK >10xLSN, indicadores de insuficiência renal ou requerendo hospitalização. O impacto deste procedimento seria diluir qualquer aumento da incidência de rabdomiólise não confirmada com cerivastatina. Considera-se, portanto, que a comparação mais adequada fundamenta-se nos casos de rabdomiólise confirmada. Dever-se-á salientar que o número de casos em que se baseiam estes pressupostos é muito pequeno.

### **Dados Pós-Comercialização**

#### **Dados relativos à exposição**

Os dados sugerem que a cerivastatina é utilizada com muito menos frequência do que as outras estatinas.

#### **Notificações espontâneas**

Até 8 de Agosto de 2001 o Departamento *Global Drug Safety* da Bayer recebeu um total de 5 667 notificações contendo 11 637 reacções adversas ao fármaco suspeitas de estarem associadas ao uso de cerivastatina. A maioria das reacções notificadas (78%) pertence aos seguintes sistemas orgânicos COSTART - Músculo-esquelético (3 417; 29%), Organismo como um todo (1 814; 16%), Digestivo (1 663; 14%), Metabólico e Nutricional (1 354; 12%), Nervoso (914; 8%) e Urogenital (768; 7%). Relativamente às RAF graves, 55% eram referentes aos sistemas orgânicos Músculo-esquelético, Urogenital e Metabólico e Nutricional e reflecte as notificações de rabdomiólise.

#### Rabdomiólise

Foram referidos 1 302 (23%) casos de rabdomiólise confirmada e 1 603 casos de rabdomiólise (28%) não confirmada. A rabdomiólise “suspeita” corresponde, portanto, a 51% do total das notificações espontâneas.

Com 0,4mg de cerivastatina em monoterapia, a taxa de notificação de rabdomiólise foi maior do que a taxa de notificação observada com doses inferiores de cerivastatina.

As taxas de notificação de rabdomiólise com a dose de 0,8mg excederam largamente as taxas de notificação observadas com ambas as dosagens de 0,4mg e as dosagens inferiores de cerivastatina.

Quando a cerivastatina foi utilizada concomitantemente com fibratos (principalmente gemfibrozil), a taxa de notificações aumentou substancialmente em função do aumento da dose, dependendo da região responsável pela notificação.

Quanto ao uso em monoterapia, a taxa de notificação para 0,4mg de cerivastatina foi maior do que a taxa de notificação observada com doses inferiores de cerivastatina.

A taxa de notificação para 0,8mg de cerivastatina foi substancialmente mais elevada do que a taxa de notificação observada com qualquer das doses inferiores de cerivastatina.

Uma pesquisa da base de dados do Sistema de Notificação de Efeitos Adversos (*Adverse Event Reporting System - AERS*) da FDA revelou a existência, a nível mundial, de 6 489 notificações de rabdomiólise associada ao uso de todas as estatinas até ao final de 2000. . As taxas de notificações de casos confirmados e suspeitos de rabdomiólise em associação com cerivastatina em monoterapia são superiores às observadas com qualquer das outras estatinas.

A base de dados da OMS contém 546 notificações de rabdomiólise associada à utilização de cerivastatina. A taxa de notificações de rabdomiólise com cerivastatina é superior à das outras estatinas e, contrariando as expectativas, aumentou no decurso do tempo. Das 546 notificações de rabdomiólise associada à cerivastatina, 302 (55%) correspondiam à administração concomitante com gemfibrozil. A desproporção entre a taxa de notificações referente à associação medicamentosa e a percentagem de prescrições sugere a existência de uma forte interação entre os dois fármacos, a qual determina um aumento do risco de rabdomiólise. A interação entre cerivastatina e gemfibrozil parece também induzir um aumento do risco de insuficiência renal, miosite, miopatia e morte.

Embora os dados relativos ao uso de gemfibrozil com outras estatinas sugiram igualmente um risco aumentado, a desproporção entre a taxa de notificações registada com a associação medicamentosa e a percentagem de prescrições é consideravelmente inferior à observada com a cerivastatina.

O risco é igualmente desproporcionado quando o clopidogrel é prescrito concomitantemente. Das 45 notificações de reacções adversas em que os dois fármacos foram administrados concomitantemente, 20 (44%) correspondiam a rabdomiólise.

#### Casos fatais

A taxa de mortalidade por rabdomiólise confirmada foi de 7,6%. Desde a data inicial da introdução no mercado até final de Setembro de 2001 foram notificados à Bayer noventa e nove casos fatais. A maioria ocorreu nos E.U.A. (62,63%), 21 casos (21,2%) na UE e os restantes no Japão e no resto do mundo. A maioria de casos fatais notificados ocorreu em 2001 (70,51%). Apesar da introdução das contra-indicações em 1999 nos E.U.A., os médicos continuaram a prescrever gemfibrozil em associação com cerivastatina.

A morte foi considerada provavelmente relacionada com a rabdomiólise em 52% dos casos, possivelmente relacionada em 33,7% e não relacionada em 14,3% (sem relação temporal, outras etiologias). Não se observaram diferenças entre os sexos e a média etária foi de 70,9 anos. Relativamente aos casos fatais, 36,4% foram tratados concomitantemente com gemfibrozil, e 17,7% com clopidogrel. Dever-se-á salientar o facto de que, no caso da cerivastatina, a principal causa relatada de morte foi a rabdomiólise, enquanto que com as outras estatinas foi a insuficiência hepática. A taxa de notificações de insuficiência hepática fatal com a cerivastatina foi 2-6 vezes inferior à registada com as outras estatinas. A cerivastatina encontra-se associada a uma maior taxa de notificações de rabdomiólise fatal do que a atorvastatina, e o uso de cerivastatina em associação com gemfibrozil aumenta a taxa de notificações de rabdomiólise fatal com as doses mais baixas de cerivastatina.

#### **Estudos pós-introdução no mercado**

No período compreendido entre 1998 e 1999 foram realizados na Alemanha vários estudos de observação pós-comercialização (OPC). No total, foram tratados com cerivastatina 43.366 doentes hipercolesterolémicos, sendo a média etária de 59 anos. O período de observação mediano foi de 10 semanas. As doses iniciais foram de 0,1mg/dia (15%), 0,2mg/dia (56,7%) e 0,3 mg/dia (26,3%), com ajustamento ascendente e descendente entre estas doses. Trinta e dois por cento dos doentes tinham sido previamente tratados com medicação hipolipidemiante que, em 15% dos casos, foi uma estatina.

Cento e setenta e dois destes doentes (0,4%) apresentaram pelo menos um efeito adverso indicativo de miopatia (aumento dos níveis de CPK, miopatia, miosite, mialgia, miastenia, artralgia). Não se observaram casos de rabdomiólise. A frequência destes efeitos adversos não parece ser dose-dependente. No caso dos doentes submetidos a um tratamento prévio com uma estatina, a incidência

destes EA foi duas vezes superior à registada em outros grupos (0,76% vs. 0,35%). A incidência destes EA foi também mais elevada nos doentes que estavam a ser tratados concomitantemente com uma medicação hipolipidemiante do que nos doentes que não estavam a ser submetidos a uma terapêutica desse tipo (0,58% vs. 0,39%).

Adicionalmente, realizaram-se dois estudos pós-comercialização na Alemanha cujos resultados ainda não foram publicados.

## Estudos farmacoepidemiológicos

### Pacificare

Foram realizados vários estudos farmacoepidemiológicos utilizando a base de dados de notificações Pacificare. O primeiro estudo acompanhou os doentes durante 180 dias após a prescrição indexada de uma estatina para identificar qualquer ocorrência de miopatia que correspondesse à definição de caso. Era também necessário que os casos tivessem ocorrido no período de 30 dias após a prescrição da estatina e que o tratamento tivesse sido interrompido ou alterado para outra estatina após o diagnóstico.

Considerou-se que 394 casos de miopatia correspondiam à definição do estudo numa coorte de 133 454 indivíduos que participaram no estudo 1. No Quadro 7 apresentam-se os riscos absolutos brutos em relação à última estatina anterior ao diagnóstico e os Rácios de Probabilidades ajustados para a miopatia em relação à última estatina (com ou sem gemfibrozil) em comparação com a cerivastatina em monoterapia. As taxas absolutas reais foram semelhantes em toda a classe. Os Rácios de Probabilidades Ajustados para a miopatia com a última estatina (com ou sem gemfibrozil) relativamente à cerivastatina em monoterapia não foram significativos. A maioria dos casos de miopatia não foi de natureza grave.

A análise de regressão logística do risco de miopatia associado à administração concomitante de cerivastatina e gemfibrozil comparativamente com cerivastatina em monoterapia (procedendo a um ajustamento em função de idade, sexo, diabetes, mudança de tratamento e dose) proporciona um rácio de probabilidades ajustado de 25,5 com um intervalo de confiança a 95% de 12,9 a 50,3. Foi assinalado que as outras estatinas em associação com gemfibrozil não apresentam um risco aumentado de miopatia em relação à monoterapia.

Quadro 7: Resultados do estudo 1

Última estatina anterior ao diagnóstico do caso	Riscos absolutos de miopatia em % (nº expostos)	Rácios de Probabilidades Ajustados* para miopatia com a última estatina (com ou sem gemfibrozil) comparativamente com cerivastatina em monoterapia
Simvastatina	0,2% (5.279)	0,8 (0,4-1,7)
Cerivastatina	0,3% (12.340)	Referência
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)

\* Ajustamento em função de idade, sexo, diabetes, mudança de tratamento e dose

O Estudo 2 constituiu uma extensão do primeiro estudo e abrangeu os mesmos períodos de tempo para além de um período adicional de 18 meses. Os resultados sugeriram que o risco de miopatia associado à cerivastatina era o mais baixo, enquanto que com a fluvastatina era o mais alto. Uma possível explicação para o risco aumentado de miopatia com fluvastatina reside no facto de ser mais elevada, neste grupo, a utilização de eritromicina e antifúngicos azole.

O Estudo 3 abordou os problemas de morte, hospitalizações relacionadas com miopatia e omissão de diagnósticos de rabdomiólise. Os resultados preliminares sugeriram que o risco global de miopatia foi de 0,4% e que a taxa de hospitalizações dos casos de miopatia associada ao uso de cerivastatina em monoterapia não era superior à das outras estatinas. O risco de miopatia aumentou oito vezes quando a cerivastatina foi administrada simultaneamente com gemfibrozil, em comparação com a sua utilização em monoterapia.

Todos estes estudos utilizaram, em vários graus, a mesma população de doentes e, como tal, não podem ser considerados independentes.

#### Base de dados GPRD

Este estudo utilizou uma coorte baseada na população de indivíduos com diagnóstico recente de hiperlipidémia e/ou aos quais fora prescrito um fármaco hipolipidemiante. Foram identificados todos os casos de insuficiência renal, miotoxicidade e insuficiência hepática fulminante adquirida na comunidade ou morte.

A coorte incluiu 68 374 doentes com um primeiro diagnóstico de hiperlipidémia. Destes indivíduos, 23 707 foram mantidos durante algum tempo sem tratamento no decurso do período de acompanhamento, 23 343 foram tratados com estatinas, 2 283 tinham foram tratados com fibratos e 900 com estatinas e fibratos. Dois mil e cinquenta e três doentes referiram sintomas relacionadas com os músculos e nenhum doente apresentou níveis de creatinínase superiores a 1 000 U/l.

Dezasseis casos foram identificados como casos possíveis ou prováveis de insuficiência renal adquirida. A incidência no grupo de estatinas considerado globalmente foi de 1,6 por 10 000 doentes-ano, registando-se uma incidência de 0 por 10 000 doentes-ano no grupo da cerivastatina. No grupo tratado concomitante com uma estatina e um fibrato, a taxa foi de 27,2 por 10.000 doentes-ano. Não se registaram casos de insuficiência hepática fulminante durante o período de acompanhamento.

Ocorreu um total de 992 mortes por todas as causas. As taxas de mortalidade reais foram de 8,3 por 1 000 indivíduos-ano para a cerivastatina, 7,9 para a atorvastatina, 10 para a simvastatina, 10,8 para a pravastatina e 11,9 para a fluvastatina, comparativamente com 6,3 para os fibratos e 4,2 no grupo não tratado.

#### Mediplus

Analisou-se esta base de dados do RU relativamente à ocorrência dos primeiros casos de miopatia, miosite ou insuficiência renal subsequente à prescrição de qualquer estatina. A análise foi repetida em relação aos doentes que não tinham mudado de estatina. No que se refere aos riscos absolutos brutos de miopatia/insuficiência renal, as diferenças entre as várias estatinas foram aparentemente reduzidas.

#### **Dados adicionais**

A análise dos dados originais facultados pelo TAIM levantou várias questões, levando o CPMP a requerer informações adicionais. Consequentemente, o CPMP adoptou, em Dezembro de 2001, uma Lista de Questões Pendentes.

#### **Interação entre a cerivastatina e o clopidogrel**

##### Estudos *in vitro*

Foi realizada uma investigação da potencial interação farmacocinética de clopidogrel/cerivastatina em microssomas hepáticos humanos. Os resultados sugerem que qualquer eventual interação farmacocinética não é atribuída à inibição do metabolismo da cerivastatina mediado pelo CYP450.

##### Dados dos ensaios clínicos

O estudo Princess foi desenhado para averiguar se o tratamento agudo precoce com cerivastatina na sequência de um enfarte do miocárdio podia reduzir a incidência de morbidade e mortalidade cardiovasculares. Neste estudo, os doentes foram distribuídos aleatoriamente pelo tratamento com uma

dose de 0,4 mg ou placebo, procedendo-se opcionalmente a um ajustamento até 0,8 mg. Este estudo foi suspenso na sequência da suspensão da introdução no mercado e distribuição da cerivastatina.

#### Dados de notificações espontâneas

Uma reanálise dos dados de notificações espontâneas ao TAIM até 30 de Setembro de 2001 revelou 1 579 casos confirmados de rabdomiólise entre 7 620 notificações. O gemfibrozil ou outros fibratos tinham sido co-prescritos em 576 (36,5%) dos casos e clopidogrel em 246 (15,6%). Em seis casos tinha havido co-prescrição de gemfibrozil e clopidogrel. A maioria (85%) dos casos de rabdomiólise notificados em associação com o uso concomitante de clopidogrel ocorreu em doentes tratados com 0,4 ou 0,8 mg de cerivastatina. Em dezassete casos, verificou-se desenlace fatal (17,2% de todos os casos fatais).

Observou-se um aumento da taxa de notificações de rabdomiólise quando a cerivastatina foi prescrita em doses iguais ou superiores a 0,4 mg em associação com clopidogrel comparativamente com a monoterapia. Com a dose de cerivastatina de 0,8 mg, as taxas de notificações foram semelhantes às observadas com essa dose no tratamento concomitante com gemfibrozil.

Existe um volume considerável de evidência clínica de que a interação entre o clopidogrel e a cerivastatina determina um aumento dos níveis plasmáticos de cerivastatina e, conseqüentemente, um risco aumentado de rabdomiólise. Com base nos dados *in vitro*, conclui-se que o mecanismo de interação não parece ser devido à inibição do metabolismo mediado pelo CYP450; continua, no entanto, a desconhecer-se qual o mecanismo exacto. Nenhuma das interacções com gemfibrozil ou clopidogrel eram previsíveis com base no metabolismo da cerivastatina. A ausência de um mecanismo definido significa que é difícil prever qual o número de outras interacções possíveis eventualmente susceptíveis de provocar um aumento do risco de rabdomiólise.

#### **Justificação do TAIM de que o risco de miopatia associado a cerivastatina 0,1-0,3mg não é superior ao de outras dosagens equipotentes de outras estatinas.**

Os dados obtidos em 8 804 doentes que participaram em estudos clínicos e que receberam cerivastatina 0,025 mg até 0,4 mg durante 8-24 semanas sugerem que a percentagem de doentes que apresentou elevações dos níveis de CPK  $\geq 10 \times \text{LSN}$  é semelhante com todas as dosagens e com placebo. A exposição a longo prazo (> 24 semanas) revela um ligeiro aumento com a cerivastatina 0,4 mg em comparação com o registado com as dosagens mais baixas de outras estatinas. O TAIM argumentou que a probabilidade de ocorrência de rabdomiólise é maior nas primeiras 6-12 semanas de terapêutica pelo que os dados a curto prazo são mais pertinentes.

Os dados obtidos em ensaios clínicos publicados sugerem que o risco de rabdomiólise não confirmada (incluindo os casos em que ocorrem isoladamente aumentos dos níveis de CPK ou sintomas musculares) com cerivastatina é semelhante ao registado com as outras estatinas.

O TAIM facultou uma actualização dos dados relativos a notificações espontâneas provenientes da bases de dados do Sistema de Notificação de Efeitos Adversos (AERS) da FDA, que incluiu as notificações recebidas até 7 de Agosto de 2001 (anteriormente 31 de Dezembro de 2000).

As taxas de notificações de casos confirmados de rabdomiólise em associação com 0,2 mg a 0,8 mg de cerivastatina em monoterapia são superiores às registadas com qualquer uma das outras estatinas. As taxas de notificações relativas à cerivastatina em monoterapia em doses de 0,2 mg e 0,4 mg são mais elevadas do que as registadas dosagens equipotentes com, respectivamente, simvastatina e atorvastatina. As taxas de notificações relativas à cerivastatina utilizada em associação com gemfibrozil em doses de 0,4 mg e 0,8 mg são substancialmente mais elevadas do que as registadas com dosagens equipotentes de simvastatina e atorvastatina.

Os dados relativos aos doentes que receberam concomitantemente cerivastatina e clopidogrel indicam um aumento da taxa de notificações de rbdomiólise confirmada. Em todos os países, excluindo os E.U.A., o número total de casos confirmados de rbdomiólise foi de 16 no tratamento combinado com cerivastatina-clopidogrel, 4 dos quais evoluíram para morte.

Não foram notificados casos de rbdomiólise confirmada durante a administração concomitante de clopidogrel com as outras estatinas, com excepção da simvastatina: 3 casos, mas não se verificaram casos de morte. Tendo em consideração os dados de exposição, a taxa de notificação é consideravelmente mais elevada para a cerivastatina.

Nos E.U.A., o número total de casos confirmados de rbdomiólise foi de 49 no caso da utilização combinada de cerivastatina-clopidogrel. A taxa de notificação para a cerivastatina excedeu largamente as taxas de notificação observadas para a simvastatina e a pravastatina em combinação com o clopidogrel. Não houve notificações relativamente às outras estatinas.

Os casos de rbdomiólise fatal notificados à FDA até 26 de Junho de 2001 e associados às diferentes estatinas encontram-se resumidos no Quadro 8, recentemente publicado no *New England Journal of Medicine*.

Quadro 8: Casos de rbdomiólise fatal notificados com todas as estatinas dispensadas nos E.U.A. desde o lançamento destes medicamentos

	Cerivastatina	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Simvastatina	Total
Data de aprovação	06.26.97	12.17.96	12.31.93	08.31.87	10.31.91	12.23.91	
Casos fatais de rbdomiólise	31	6	0	19	3	14	73
Taxa de notificações (por 1 milhão de prescrições)	3,16	0,04	0	0,19	0,04	0,12	0,15

A rbdomiólise fatal é um efeito raro entre os utilizadores de estatinas, sendo as taxas de notificação muito inferiores a 1 morte por 1 milhão de prescrições no caso da maioria das estatinas. Contudo, a taxa de rbdomiólise fatal associada à terapêutica com cerivastatina é 16 a 80 vezes mais elevada do que as taxas de qualquer outra estatina. Após exclusão dos casos em que o gemfibrozil foi administrado concomitantemente, a taxa de notificações de rbdomiólise fatal é 1,9 por 1 milhão de prescrições, ou seja, 10 a 50 vezes mais alta do que as taxas associadas às outras estatinas. O número de casos fatais sem administração concomitante de clopidogrel não foi apresentado neste documento.

## Estudos farmacoepidemiológicos

### ESTUDO “US PACIFIC HEALTHCARE”

Foi recebido um relatório final do estudo “3<sup>rd</sup> PacifiCare/Prescription Solutions”. O relatório preliminar foi incluído na documentação inicialmente apresentada pelo TAIM. A principal diferença entre o relatório final e o relatório do estudo preliminar reside na definição de insuficiência renal incluída na definição do caso. Enquanto que no relatório preliminar foram incluídos todos os casos de insuficiência renal, desta vez a definição do caso foi mais restrita resultando num número de casos ligeiramente menor. Foram apresentados pormenores adicionais sobre co-morbilidade, medicação concomitante, morte, reacções hepáticas e mortalidade. Globalmente, contudo, os resultados foram inteiramente consistentes com relatórios anteriores. Registou-se co-prescrição de gemfibrozil em 3,2% da coorte.

O risco não ajustado de miopatia variou entre 0,59% com lovastatina e 0,27% com pravastatina. O risco associado à cerivastatina foi de 0,54%. O rácio de probabilidades ajustado para a miopatia na administração concomitante de cerivastatina e gemfibrozil em relação ao da pravastatina foi de 10,5 (IC a 95% 4,2 a 26,2). Nenhuma das outras estatinas aumentou significativamente os rácios de probabilidades comparativamente com a pravastatina numa terapêutica concomitante. O rácio de

probabilidades ajustado para a miopatia com cerivastatina em monoterapia comparativamente com pravastatina foi de 1,4 (IC a 95% 1,09 a 1,74). A fluvastatina e a atorvastatina apresentaram rácios de probabilidades igualmente elevados comparativamente com a pravastatina em monoterapia.

Dos casos de miopatia, 6,2% requereram hospitalização: a maior percentagem de diagnósticos efectuados em internamento (42%) estava a ser tratada com cerivastatina, sendo maior a probabilidade de estarem a ser medicadas concomitantemente com gemfibrozil do que os casos de hospitalização por miopatia com outras estatinas. Dos doentes que apresentaram miopatia com cerivastatina, 61% estavam a ser tratados com  $\leq 0,4$  mg; 1% destes casos tinham sido titulados de uma dose baixa até uma dose alta e 37% tinham transitado de outra estatina para uma dose baixa de cerivastatina. Não se observaram diferenças entre as taxas de morte observadas e esperadas com as diferentes estatinas.

### GPRD

O relatório preliminar do estudo foi apresentado no âmbito da resposta inicial do TAIM. Este relatório final do estudo incluiu doentes adicionais, aumentando os indivíduos-ano disponíveis para análise.

A taxa de incidência global de insuficiência renal aguda adquirida na comunidade para todos os casos foi de 1,4 por 10 000. Na taxa de incidência de insuficiência renal aguda, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre as diferentes estatinas. Apenas um caso de insuficiência renal aguda atribuível a uma lesão por contusão apresentou sinais clínicos de rbdomiólise. Estes valores deram origem a uma taxa de incidência de rbdomiólise adquirida na comunidade de 2,9 por milhão de indivíduos-ano. No decurso do período de acompanhamento, não se registaram casos de insuficiência hepática fulminante na população do estudo.

Ocorreu um total de 2 826 casos de morte por todas as causas. As taxas de mortalidade brutas foram de 11,9 por 1 000 indivíduos-ano para a simvastatina, 12,2 para a cerivastatina, 11,0 para a atorvastatina, 10,8 para a pravastatina e 12,1 para a fluvastatina, comparativamente com 7,9 para os fibratos, 5,5 no grupo não tratado e 17,5 durante o período de não adesão de doentes tratados em qualquer momento com fármacos hipolipidemiantes. A análise de mortalidade foi limitada pela ausência de controlo dos factores de risco cardiovasculares, tais como tabagismo, diabetes e hipertensão.

Em conclusão, este estudo não revelou uma diferença estatisticamente significativa entre o risco de insuficiência renal aguda adquirida na comunidade ou a mortalidade por todas as causas registada com cerivastatina comparativamente com simvastatina. Não foi identificado qualquer caso de rbdomiólise relacionada com as estatinas. Todavia, tendo em conta a pequena população exposta à cerivastatina (3.309 doentes) e às estatinas em geral, não é possível extrair quaisquer conclusões deste estudo relativamente à miotoxicidade grave dose-dependente ou à comparação de miotoxicidade entre as diferentes estatinas.

### DISCUSSÃO

As reacções adversas ao fármaco mais frequentes associadas às estatinas consistem em reacções não graves, nomeadamente perturbações gastrointestinais, cefaleias, mialgia, perturbações do SNC e perturbações do sono. As reacções adversas clinicamente mais importantes são a hepatotoxicidade e as miopatias. O perfil de segurança da cerivastatina, com excepção do risco de miopatia, parece ser semelhante ao das outras estatinas. Os dados comparativos de ensaios clínicos publicados sugerem que o risco de efeitos adversos hepáticos e graves pode ser menor com cerivastatina.

Os dados de análises agrupadas de ensaios clínicos realizados com a cerivastatina demonstram que a incidência de efeitos adversos indicativos de lesão muscular, incluindo níveis de CPK  $\geq 10 \times$ LSN aumenta em função da dose administrada. Relativamente à cerivastatina 0,8 mg, a incidência de níveis de CPK  $>10 \times$ LSN é 3 vezes superior à registada com a cerivastatina 0,4 mg (2,0% vs. 0,6%) e 6 vezes superior à das outras estatinas (2,0 vs. 0,35%).

Uma análise dos dados de segurança de todos os ensaios publicados com as estatinas sugere que o tratamento com cerivastatina se encontra associado a um aumento do risco de rbdomiólise em



comparação com doses equipotentes das outras estatinas. Este facto é particularmente marcado com a formulação de 0,8 mg, em que a incidência de rabdomiólise é entre 4 e 10 vezes mais elevada do que a das outras estatinas, enquanto que a incidência de rabdomiólise com cerivastatina 0,4 mg é 2 vezes superior à das outras estatinas. Aceita-se o ponto de vista do TAIM de que o número de casos de rabdomiólise notificados no decurso dos ensaios clínicos foi muito reduzido e, conseqüentemente, de que a maior incidência observada com a cerivastatina comparativamente com as outras estatinas deverá ser interpretada com precaução. Todavia, devido à dimensão dos estudos e à população de doentes (altamente seleccionada e cuidadosamente monitorizada), o pequeno número de casos não é inesperado.

Os dados actualizados da base de dados da FDA sugere que as taxas de notificações de casos confirmados de rabdomiólise em associação com cerivastatina 0,2 mg a 0,8 mg em monoterapia são superiores aos registados com qualquer uma das outras estatinas.

As taxas de notificação referidas na administração de cerivastatina em associação com gemfibrozil em doses de 0,4 mg e 0,8 mg são muito mais elevadas do que as observadas com dosagens equipotentes de simvastatina e atorvastatina. Os dados relativos a doentes submetidos a uma terapêutica concomitante com cerivastatina e clopidogrel indicam um aumento da taxa de notificações de rabdomiólise confirmada.

Os estudos farmacoepidemiológicos realizados nos E.U.A. e no RU não sugerem um risco aumentado de miopatia com cerivastatina relativamente às outras estatinas quando o fármaco é utilizado em monoterapia. Existem, no entanto, algumas preocupações quanto à metodologia, que tornam difícil extrair conclusões sobre o risco relativo entre as estatinas. Os estudos realizados nos E.U.A. confirmam um aumento do risco de miopatia quando a cerivastatina foi utilizada em associação com gemfibrozil.

Os dados facultados pelo estudo PRINCESS e as notificações espontâneas são fortemente sugestivos de que o risco de rabdomiólise aumenta quando a cerivastatina e o clopidogrel são administrados concomitantemente e que este aumento do risco é provavelmente devido a uma interacção entre estas duas substâncias. Embora não tenham sido realizados estudos formais em voluntários saudáveis para confirmar a existência de uma interacção farmacocinética, não existe presentemente qualquer razão para crer que esta possa corresponder a uma interacção farmacodinâmica. Para além disso, continua a desconhecer-se qual é o mecanismo subjacente a esta possível interacção.

O que é aparente é que não teria sido possível prever as interacções entre a cerivastatina e o gemfibrozil ou o clopidogrel com base nos conhecimentos de que se dispõe actualmente sobre o seu metabolismo. Apesar da suspensão das autorizações relativas à cerivastatina, a ausência de um mecanismo inequívoco que leve a cerivastatina a induzir rabdomiólise e a interactuar com gemfibrozil e clopidogrel tem, efectivamente, importantes implicações para o equilíbrio de riscos e benefícios da cerivastatina.

## **CONCLUSÕES**

A cerivastatina reduz, de forma eficaz e dose-dependente, o colesterol total, o colesterol-LDL, os triglicéridos e a apolipoproteína B, aumentando o colesterol-HDL. A atorvastatina e a simvastatina poderão ser mais eficazes nas posologias mais elevadas autorizadas. Ao contrário do que se verifica com algumas das outras estatinas, não existem dados que demonstrem a eficácia da cerivastatina na prevenção, tanto primária como secundária, da doença coronária, embora não exista qualquer razão para pressupor que o fármaco não seja benéfico.

Existe evidencia convincente de que o risco de rabdomiólise com cerivastatina é dose-dependente. A análise dos dados de notificações espontâneas sugere que o risco de miotoxicidade aumenta, em particular, a partir de 0,4 mg.

A avaliação das notificações espontâneas de reacções adversas ao fármaco revela um aumento da taxa de notificações de rabdomiólise, incluindo casos fatais, com a cerivastatina em relação ao das outras estatinas. Este achado mantém-se mesmo quando se excluem as notificações com fármacos passíveis de provocar interacções.

Os dados de estudos farmacoepidemiológicos não corroboram um aumento do risco com a cerivastatina em monoterapia. No entanto, estes estudos confirmam efectivamente o aumento do risco quando o gemfibrozil é prescrito concomitantemente.

O risco de rabdomiólise quando a cerivastatina é utilizada em associação com gemfibrozil ou clopidogrel é consideravelmente maior. A ausência de previsibilidade das potenciais interacções medicamentosas com cerivastatina tem importantes implicações para o equilíbrio entre os riscos e benefícios. Com base na experiência nos E.U.A., considera-se irrealista evitar a co-prescrição com outros produtos com potencial de interacção.

O CPMP conclui, assim, que o equilíbrio de riscos e benefícios da cerivastatina é negativo em condições normais de utilização em todas as doses previamente autorizadas.

## **FUNDAMENTOS PARA A SUSPENSÃO DA(S) AUTORIZAÇÃO (AUTORIZAÇÕES) DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Considerando que:

- Não obstante a intenção dos titulares da autorização de introdução no mercado de suspenderem todas as Autorizações de Introdução no Mercado relativas a medicamentos contendo cerivastatina, autorizados ao abrigo do Procedimento de Mútuo Reconhecimento, o CPMP decidiu prosseguir o pedido de arbitragem em conformidade com o artigo 36º da Directiva 2001/83/CE por se tratar de um problema de saúde pública;
- o Comité concordou que os medicamentos contendo cerivastatina são eficazes no tratamento da hiperlipidémia mas não apresentam um benefício terapêutico específico em relação a compostos comparáveis;
- o Comité concordou em que havia preocupações relacionadas com o perfil de segurança de medicamentos contendo cerivastatina, em particular o risco de rabdomiólise;
- o risco de rabdomiólise é consideravelmente aumentado quando a cerivastatina é utilizada concomitantemente com gemfibrozil ou clopidogrel; estas interacções não poderiam ser previstas com base nos actuais conhecimentos sobre o metabolismo destes fármacos,
- o CPMP considerou que a ausência de previsibilidade de potenciais interacções medicamentosas e as dificuldades em evitar a co-prescrição com outros produtos com potencial de interacção constituem um risco contínuo,
- o Comité, com base nas provas apresentadas, considerou que o equilíbrio risco/benefício de medicamentos contendo cerivastatina é desfavorável,
- o CPMP recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado relativas a Medicamentos contendo cerivastatina concedidas no âmbito do Procedimento de Mútuo Reconhecimento (ver anexo I) em virtude de considerar que estes medicamentos são nocivos em condições normais de utilização.