

## **BILAGA I**

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLENS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR,  
ADMINISTRERINGSSÄTT, INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING,  
FÖRPACKNING OCH FÖRPACKNINGSTORLEKAR I MEDLEMSSTATERNA**

## BILAGA I

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>	<u>Förpackning</u>	<u>Förpackningsstorlek</u>
ÖSTERRIKE	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blisters	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
ÖSTERRIKE	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blisters	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
ÖSTERRIKE	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blisters	30 tabletter
ÖSTERRIKE	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blisters	30 tabletter
ÖSTERRIKE	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Liposterol	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blisters	30 tabletter

<b>BELGIEN</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>BELGIEN</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>BELGIEN</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>BELGIEN</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgium	Lipobay	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>BELGIEN</b>	Fournier Pharma S.A. Rue des Trois Arbres, 16b B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>DANMARK</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	28 tabletter

<b>DANMARK</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	28 och 98 tabletter
<b>DANMARK</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	28 och 98 tabletter
<b>DANMARK</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	28 och 98 tabletter
<b>FINLAND</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>FINLAND</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>FINLAND</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter

<b>FINLAND</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Germany	Lipobay	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>FRANKRIKE</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 tabletter 160 tabletter (sjukhus)
<b>FRANKRIKE</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28 och 30 tabletter 50, 98, 100 och 160 tabletter (sjukhus)
<b>FRANKRIKE</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28 och 30 tabletter 50, 98, 100 och 160 tabletter (sjukhus)
<b>FRANKRIKE</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28 och 30 tabletter 50, 98, 100 och 160 tabletter (sjukhus)

<b>FRANKRIKE</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 tabletter 160 tabletter (sjukhus)
<b>FRANKRIKE</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 tabletter 160 tabletter (sjukhus)
<b>FRANKRIKE</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28 och 30 tabletter 50, 98, 100 och 160 tabletter (sjukhus)
<b>FRANKRIKE</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28 och 30 tabletter 50, 98, 100 och 160 tabletter (sjukhus)
<b>TYSKLAND</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)

<b>TYSKLAND</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>TYSKLAND</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>TYSKLAND</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)
<b>TYSKLAND</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>TYSKLAND</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>TYSKLAND</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>TYSKLAND</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)

<b>TYSKLAND</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>TYSKLAND</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>TYSKLAND</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>TYSKLAND</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	20, 30, 50, 100 (OP) 20 (UM)
<b>GREKLAND</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 28, 30, 50, 98 och 100 tabletter
<b>GREKLAND</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 28, 30, 50, 98 och 100 tabletter
<b>GREKLAND</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 28, 30, 50, 98 och 100 tabletter
<b>GREKLAND</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter



<b>GREKLAND</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 28, 30, 50, 98 och 100 tabletter
<b>GREKLAND</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 28, 30, 50, 98 och 100 tabletter
<b>GREKLAND</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 28, 30, 50, 98 och 100 tabletter
<b>GREKLAND</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>ISLAND</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	28 och 98 tabletter
<b>ISLAND</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	28 tabletter
<b>ISLAND</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	98 tabletter

<b>ISLAND</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	28 och 98 tabletter
<b>IRLAND</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>IRLAND</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>IRLAND</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>IRLAND</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, United Kingdom	Lipobay	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter

<b>ITALIEN</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 28 och 98 tabletter
<b>ITALIEN</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 28 och 98 tabletter
<b>ITALIEN</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 28 och 98 tabletter
<b>ITALIEN</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>ITALIEN</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 28 och 98 tabletter
<b>ITALIEN</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 28 och 98 tabletter
<b>ITALIEN</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 28 och 98 tabletter
<b>ITALIEN</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter

<b>ITALIEN</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 28 och 98 tabletter
<b>ITALIEN</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 28 och 98 tabletter
<b>ITALIEN</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 28 och 98 tabletter
<b>ITALIEN</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>LUXEMBURG</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>LUXEMBURG</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter

<b>LUXEMBURG</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>LUXEMBURG</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgium	Lipobay	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>LUXEMBURG</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>LUXEMBURG</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>LUXEMBURG</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>LUXEMBURG</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgium	Cholstat	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98 och 100 tabletter
<b>NEDERLÄNDERNA</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter

<b>NEDERLÄNDERNA</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>NEDERLÄNDERNA</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>NEDERLÄNDERNA</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>PORTUGAL</b>	Fournier Farmacêutica Portugal Lda. PRT Avenida Eng. Duarte Pacheco Amoreiras P-1070 Lisboa	Cholstat	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>PORTUGAL</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14 och 28 tabletter
<b>PORTUGAL</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 28 och 56 tabletter

<b>PORTUGAL</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 28 och 56 tabletter
<b>PORTUGAL</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>SPANIEN</b>	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	28 tabletter
<b>SPANIEN</b>	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	28 tabletter
<b>SPANIEN</b>	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	28 tabletter
<b>SPANIEN</b>	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	28 tabletter

<b>SPANIEN</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	28 tabletter
<b>SPANIEN</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	28 tabletter
<b>SPANIEN</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	28 tabletter
<b>SPANIEN</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	28 tabletter
<b>SVERIGE</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>SVERIGE</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>SVERIGE</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter



<b>SVERIGE</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Germany	Lipobay	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>STORBRITANNIEN</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>STORBRITANNIEN</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>STORBRITANNIEN</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>STORBRITANNIEN</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter

<b>STORBRITANNIEN</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>STORBRITANNIEN</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>STORBRITANNIEN</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>STORBRITANNIEN</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter

<b>STORBRITANNIEN</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>STORBRITANNIEN</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>STORBRITANNIEN</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>STORBRITANNIEN</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter

<b>STORBRITANNIEN</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0.1 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>STORBRITANNIEN</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0.2 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>STORBRITANNIEN</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0.3 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter
<b>STORBRITANNIEN</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0.4 mg	Filmdragerad tablett	Oral användning	Blister	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 och 160 tabletter

**BILAGA II**

**EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER  
OCH SKÄL TILL ÅTERKALLANDE AV GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

## VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

### ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LÄKEMEDEL INNEHÅLLANDE CERIVASTATIN SOM GODKÄNTS ENLIGT FÖRFARANDET FÖR ÖMSESIDIGT ERKÄNNANDE

Cerivastatin (Lipobay) är en HMG-CoA-reduktashämmare som med tillämpning av systemet för ömsesidigt erkännande har godkänts i Europa för behandling av hyperlipidemi i doser på 0,1–0,4 mg. Varningar om risken för myopati, inbegripet rabdomyolys, och varningar om interaktionen med gemfibrozil har funnits med i produktinformationen sedan Lipobay först fick försäljningstillstånd i EU. I produktinformationen i USA lade man 1999 till en specifik kontraindikation om att Lipobay inte fick förskrivas för användning samtidigt med gemfibrozil.

Det pågick diskussioner om en uppdatering omfattande hela Europa av produktinformationen för Lipobay (en typ II-ändring) när de spanska myndigheterna tog upp ett antal rapporter från sitt land om letala fall av rabdomyolys med anknytning till Lipobay. Man var orolig för att risken för rabdomyolys eventuellt ökade vid användning av cerivastatin – särskilt om det användes i kombination med gemfibrozil. Efter diskussioner mellan Storbritannien (referensmedlemsstat för Lipobay), Spanien och innehavaren av godkännande för försäljning (Bayer) vidtogs den 25/26 juni en ”brådskande begränsningsåtgärd av säkerhetsskäl” som innebar att produktresumén ändrades på följande sätt: en kontraindikation avseende samtidig användning av cerivastatin och gemfibrozil infördes, den högsta tillåtna dosen sänktes till 0,4 mg och informationen om dositeringens betydelse fick en skärpt formulering.

Den 8 augusti 2001 tillkännagav Bayer att företaget frivilligt skulle upphöra med att sälja och distribuera cerivastatin på både den europeiska och den amerikanska marknaden i avvaktan på ytterligare utvärdering av risken för rabdomyolys med anknytning till användningen av läkemedlet.

Den 19 september 2001 anmälde Portugal till EMEA en hänskjutning av ett ärende enligt artikel 15a i direktiv 75/319/EEG (numera artikel 36 i direktiv 2001/83/EG) avseende alla läkemedel innehållande cerivastatin som godkänts enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande. Portugal begärde att en fullständig bedömning av nytta–riskförhållandet för cerivastatin skulle göras med anledning av oron för en eventuellt förhöjd risk för rabdomyolys.

## ÖVERSIKT ÖVER EFFEKTFRÅGORNA

En diskussion om effekten för läkemedel som innehåller cerivastatin ägde rum i CPMP, på grundval av rapportörens och medrapportörens utredningsprotokoll och de uppgifter som redovisats av innehavaren av godkännande för försäljning. Huvudpunkterna i diskussionen sammanfattas nedan.

### Effektanalys av en sammanställning av kliniska prövningar

Analysen avsåg 19 randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade och/eller aktivkontrollerade studier som genomfördes mellan sommaren 1992 och sommaren 2000. Studierna omfattade 7 568 patienter, de flesta med primär hyperkolesterolemi även om det i några av studierna ingick patienter med blandad hyperlipidemi och hypertriglyceridemi.

Tabell 1 visar förändringarna i vissa lipidparametrar efter 8 veckor. Minskningen av LDL-C för alla doser av cerivastatin skiljer sig i statistiskt signifikant omfattning från placebo ( $p < 0,0001$ ) och ligger i intervallet – 22,7 % (0,1 mg) till – 41,9 % (0,8 mg) efter 8 veckors behandling. Skillnaden mellan de enskilda cerivastatindoserna är också i samtliga fall statistiskt signifikant ( $p < 0,01$ ). Effekten på LDL-C finns kvar efter 52 veckor, även om den då är något försvagad.

Tabell 1: Förändringar i vissa lipidparametrar efter 8 veckor – ITT-population (*intention to treat*), justerat MK-medelvärde; TC = total kolesterol

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

### Statinernas effekt i förhållande till varandra

De publicerade uppgifterna om de olika statinernas relativa effekt visar ett mönster för doser med ekvipotent förmåga att sänka LDL-kolesterolet enligt tabell 2. En sänkning av LDL-kolesterolet med 27 % befanns inträffa vid doser på 10 mg simvastatin, 20 mg lovastatin, 20 mg pravastatin, 40 mg fluvastatin och 0,2 mg cerivastatin. Detta stämmer överens med den undersökning av publicerade data från kliniska prövningar som gjorts av innehavaren av godkännande för försäljning.

Tabell 2: Relativ effekt av de sex för närvarande tillgängliga statinerna på lipider och lipoproteiner hos patienter utan hypertriglyceridemi (efter Maron m.fl., *Circulation* 2000;101:207-213)

Ekvipotent dos av statin (mg)						Förändring i lipid- och lipoproteinnivåer			
Atorva	Simva	Lova	Prava	Fluva	Ceriva	TC	LDL-C	HDL-C	TG
—	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 %

Granskningen av de ursprungliga uppgifterna från innehavaren av godkännande för försäljning resulterade i att CPMP begärde ytterligare information på ett antal punkter. De kompletterande uppgifterna tyder på att cerivastatin 0,4 mg har en kolesterolsänkande effekt i ungefär samma intervall som 10 mg atorvastatin, 20 mg simvastatin och 40 mg pravastatin.

### Studier av primär- och sekundärprevention

Storskaliga kliniska prövningar av lovastatin, pravastatin och simvastatin har visat på nyttan med att använda statiner såväl i primär- och sekundärprevention av hjärtsjukdom som i prevention på lång sikt. Några motsvarande uppgifter finns inte om cerivastatin.

### CPMP:S SLUTSATSER OM EFFEKTFRÅGORNA

Cerivastatin sänker på ett verksamt och dosberoende (0,1–0,8 mg/dygn) sätt totalkolesterolet, LDL-kolesterolet och triglyceridhalten, och ökar HDL-kolesterolet. Enligt den redovisade dokumentationen har dygnsdosen 0,4 mg – den högsta dos som är godkänd enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande – en kolesterolsänkande effekt i ungefär samma intervall som atorvastatin 10 mg, simvastatin 20 mg och pravastatin 40 mg/dygn. Data tyder på att bättre effekt är möjlig vid de tillåtna högre doserna av atorvastatin och simvastatin. Det har inte genomförts några studier av hur effektivt cerivastatin är för primär- eller sekundärprevention av koronarkärslsjukdom. Det finns emellertid inget skäl att tro att den gynnsamma effekt som har observerats efter behandling med andra statiner inte skulle uppträda även med cerivastatin.

### ÖVERSIKT ÖVER SÄKERHETSFRÅGORNA

En diskussion om säkerheten för läkemedel som innehåller cerivastatin ägde rum i CPMP, på grundval av rapportörens och medrapportörens utredningsprotokoll och de uppgifter som redovisats av innehavaren av godkännande för försäljning. Huvudpunkterna i diskussionen sammanfattas nedan.

Biverkningar som ofta rapporterats i samband med statinerna är gastrointestinala störningar, huvudvärk, myalgi, dyspepsi, störningar i centrala nervsystemet och sömnrubbningar. Hepatotoxicitet och myopatier, inbegripet rabdomyolys, är de kliniskt sett mest allvarliga biverkningarna.

### **Prekliniska data**

De toxikologiska uppgifterna bekräftade att cerivastatin är myotoxiskt.

### **Farmakokinetiska data**

Cerivastatin upptas snabbt och fullständigt (98 %) i mag-tarmkanalen; halterna i plasma är som högst 2–3 timmar efter tillförseln och minskar därefter monoexponentiellt. Farmakokinetiskt uppträder cerivastatin lineärt: den högsta halten i plasma och den totala exponeringen ökar proportionellt mot dosen inom hela dosintervallet 0,05–0,8 mg. Biotillgängligheten för cerivastatin är 60 %, vilket är högre än för någon av de andra statinerna.

Elimineringen av cerivastatin sker uteslutande genom nedbrytning i levern. Metaboliterna M-1 (demetylerad) och M-23 (hydroxylerad) motsvarar de båda metabolismvägarna. Bildningen av M-1 katalyseras av cytokrom P450-enzymerna CYP2C8 och CYP3A4, medan bildningen av M-23 katalyseras enbart av CYP2C8. Det finns en tredje, mindre viktig metabolit (M-24), som inte kan spåras i human plasma. Alla tre metaboliterna är aktiva hämmare av HMG-CoA-reduktas, med ungefär samma potens som cerivastatin självt. Ungefär 70 % av den tillförda dosen utsöndras som metaboliter i avföringen och 30 % i urinen.

### **Farmakokinetiska effekter av interaktioner**

I interaktionsstudierna medförde de högsta tillåtna doserna av erytromycin och itraconazol, två potenta hämmare av CYP3A4, en höjning av cerivastatinhalterna med upp till 50 %, utan någon effekt på säkerhetsparametrarna eller tolerabiliteten. Däremot har man inte på ett adekvat sätt undersökt vare sig potentialen för interaktion mellan cerivastatin och CYP2C8-hämmare eller effekten av CYP-enzyminducerande ämnen på cerivastatins biotillgänglighet.

I maj 2001 undersökte innehavaren av godkännande för försäljning den potentiella farmakokinetiska interaktionen med gemfibrozil genom en randomiserad tvåvägs crossover-studie där man studerade hur farmakokinetiken för en enstaka peroral dos om 0,2 mg cerivastatin påverkades av behandling under tre dygn – före eller samtidigt med cerivastatintillförseln – med 600 mg gemfibrozil två gånger per dygn. Kvoten mellan den totala exponeringen för de patienter som fick kombinationsterapi och den totala exponeringen för dem som fick monoterapi var 4,22 (3,48–5,12). Motsvarande kvot för den högsta halten i plasma var 1,82 (1,52–2,17). Halten i plasma över tid för de enskilda patienterna visade dessutom på en förlängd systemisk exponering och förändrade halveringstider för elimineringen, vilket tyder på en avsevärd interaktion mellan de båda läkemedlen.

### **Data från kliniska prövningar**

Innehavaren av godkännande för försäljning redovisade en analys av en sammanställning av 19 studier som genomfördes mellan sommaren 1992 och sommaren 2000. Alla studierna var randomiserade och dubbelblinda och hade minst en kontrollgrupp. Ingen av dem varade kortare tid än 8 veckor. Sex av studierna (3 506 patienter) avsåg en längre tidsperiod (48–100 veckor) och utgjorde därmed en population för analys av ”långtidssäkerhet”. Korttidssäkerhetsdata jämfördes med sammanställda placebo-data, medan långtidssäkerhetsdata jämfördes med en gemensam behandlingsgrupp bestående av sammanställda data från studier av lovastatin, simvastatin, fluvastatin och pravastatin.

Som framgår av tabell 3 är frekvensen av kreatinkinashalter på mer än tio gånger övre normalgränsen (ÖNG) ungefär lika hög för patienter som behandlats med cerivastatin i doser mellan 0,2 och 0,4 mg, men för patienter som behandlats med cerivastatin 0,8 mg är frekvensen sju gånger så hög.



Tabell 3: Ökning av kreatinkinashalten (normal och låg referensnivå) vid ”korttidsbehandling”

Ökning	Cerivastatin					Placebo
	0,1 mg	0,2 mg	0,3 mg	0,4 mg	0,8 mg	
> 1 × ÖNG	13,2 %	12,9 %	15,9 %	16,4 %	24,6 %	10,4 %
> 3 × ÖNG	0,9 %	1,0 %	1,2 %	1,7 %	3,8 %	1,0 %
> 5 × ÖNG	0,1 %	0,5 %	0,3 %	0,8 %	2,3 %	0,6 %
> 10 × ÖNG	0,0 %	0,2 %	0,2 %	0,2 %	1,4 %	0,2 %

De oftast påverkade kroppssystemen i både långtids- och korttidsanalyserna var kroppen som helhet, digestionssystemet och respirationssystemet. För de flesta kroppssystemen hade de övriga statinerna ungefär samma biverkningsincidens som cerivastatin. När det gäller biverkningar som kan tyda på läkemedelsinducerade muskelskador (förhöjd kreatinkinashalt, myalgi, benvärk och artralgi) är incidensen dock högre för cerivastatin 0,8 mg än för lägre doser av cerivastatin och för de övriga statinerna. Incidensen av förhöjd kreatinkinashalt för 0,8 mg-dosen är ungefär dubbelt så hög som för de övriga statinerna. Bilden är likartad när det gäller de biverkningar som lett till utsättning.

Tabell 4: Ökning av kreatinkinashalten (normal och låg referensnivå) vid ”långtidsbehandling”

Ökning	Cerivastatin					Övriga statiner
	0,1 mg	0,2 mg	0,3 mg	0,4 mg	0,8 mg	
> 1 × ÖNG	29,8 %	25,8 %	30,9 %	30,6 %	39,2 %	27,0 %
> 3 × ÖNG	2,2 %	2,6 %	2,4 %	3,9 %	58,8 %	2,6 %
> 5 × ÖNG	0,2 %	1,0 %	0,9 %	2,1 %	3,5 %	1,1 %
> 10 × ÖNG	0,0 %	0,3 %	0,4 %	0,6 %	2,0 %	0,3 %

Andelen patienter som efter långtidsbehandling uppvisar en förhöjd kreatinkinashalt på mer än tio gånger övre normalgränsen är – som framgår av tabell 4 – ungefär lika stor för cerivastatin 0,1–0,3 mg som för de övriga statinerna. Andelen är något större för cerivastatin 0,4 mg (ungefär dubbelt så stor), medan andelen för patienter som behandlats med cerivastatin 0,8 mg är ungefär sju gånger så stor som för de övriga statinerna. En analys av uppgifterna med avseende på ålder och kön visar att den högsta rapporteringsfrekvensen för kreatinkinashalter på mer än fem gånger övre normalgränsen, med cerivastatindosen 0,8 mg, finns hos äldre kvinnor ( $\geq 65$  år), vilket kan tyda på att detta är en potentiell riskgrupp.

När det gäller den totala incidensen av samtliga biverkningar uppträder i korttidsstudierna en dosberoende ökning. Den dosberoende ökningen är mindre uttalad i långtidsstudierna, där det inte finns någon skillnad mellan cerivastatin 0,4 mg och 0,8 mg. Detta kan bero på att antalet studier av de högre doserna är litet. Liknande mönster uppträder för allvarliga biverkningar och för biverkningar som lett till utsättning.

Incidensen av biverkningar som kan tyda på läkemedelsinducerade muskelskador (förhöjd kreatinkinashalt, myalgi, artralgi och benvärk) är klart högre för cerivastatin 0,8 mg än för de lägre cerivastatindoserna och för de övriga statinerna. Andelen patienter som uppvisar en kreatinkinashalt på mer än tio gånger övre normalgränsen vid cerivastatindoser på 0,4 mg och högre är i korttidsbehandling jämförbar med andelen för lägre doser och för placebo. Långtidsdata visar dock en mindre ökning (en fördubbling) för cerivastatin 0,4 mg jämfört med de lägre doserna och de övriga statinerna. I långtidsbehandling är incidensen av kreatinkinashalter på mer än tio gånger övre normalgränsen för cerivastatin 0,8 mg ungefär tre gånger så hög som för cerivastatin 0,4 mg och sju gånger så hög som för de övriga statinerna. Inget fall av rabdomyolys rapporterades i någon av behandlingsgrupperna. Detta är knappast förvånande med tanke på att den berörda populationen torde vara noga utvald och noga övervakad.

### Jämförande säkerhetsdata från publicerade prövningar

Innehavaren av godkännande för försäljning sökte igenom litteraturen efter studier av säkerheten för statiner och kombinationer av statiner och fibrater. I tabell 5 och 6 visas incidensen av rabdomyolys (bekräftad och ej bekräftad), av biverkningar med förhöjd ALAT/ASAT-halt som lett till utsättning och av allvarliga biverkningar för cerivastatin 0,4 mg och 0,8 mg samt ekvipotenta doser av de övriga statinerna.

Tabell 5: Incidens av rabdomyolys (bekräftad och ej bekräftad), förhöjd ASAT/ALAT-halt och allvarliga biverkningar för cerivastatin 0,4 mg och ekvipotenta doser av de övriga statinerna

Dos (mg/dygn)	Incidens (%)				
	Rabdomyolys (bekräftad)	Rabdomyolys (ej bekräftad)	ALAT/ASAT > 3 × ÖNG	Utsättning p.g.a. biverkningar	Allvarliga biverkningar
Cerivastatin 0,4 mg	0,08	1,67	0,24	0,99	0,79
Atorvastatin 10 mg	0,04	0,52	0,24	2,05	0,76
Simvastatin 20 mg	0	2,08	0,41	0,78	0,20
Lovastatin 40 mg	0,04	1,24	0,65	9,81	5,35
Fluvastatin 80 mg	0	0,77	0	5,45	2,7
Pravastatin 40 mg	0	2,29	1,23	2,11	5,25

Tabell 6: Incidens av rabdomyolys (bekräftad och ej bekräftad), förhöjd ASAT/ALAT-halt och allvarliga biverkningar för cerivastatin 0,8 mg och ekvipotenta doser av de övriga statinerna

Dos (mg/dygn)	Incidens (%)				
	Rabdomyolys (bekräftad)	Rabdomyolys (ej bekräftad)	ALAT/ASAT > 3 × ÖNG	Utsättning p.g.a. biverkningar	Allvarliga biverkningar
Cerivastatin 0,8 mg	0,37	1,21	0,44	1,14	0,57
Atorvastatin 20 mg	0	1,69	0,22	0,90	1,41
Simvastatin 40 mg	0,02	1,22	0,64	2,62	1,48
Lovastatin 80 mg	0,09	1,43	0,89	4,16	5,91
Pravastatin 80 mg*	0	0,62	1,0	1,0	0

\* Ej godkänt i EU.

Dessa data tyder på att incidensen av bekräftad rabdomyolys för cerivastatin 0,4 mg och 0,8 mg i publicerade prövningar är högre än för de övriga statinerna. Detta gäller emellertid inte incidensen av ej bekräftade fall, där cerivastatin 0,4 mg och 0,8 mg över lag är jämförbara med de övriga statinerna. När det gäller kombinationen av statiner och fibrater tyder dessa data inte på någon förhöjd incidens av rabdomyolys (bekräftad eller ej bekräftad) för någon kombination av en statin och en fibrat.

När det gäller incidensen av allvarliga biverkningar ligger cerivastatin 0,4 mg ungefär lika med atorvastatin men något högre än simvastatin och betydligt lägre än lovastatin (vid ekvipotenta doser). För cerivastatin 0,8 mg är incidensen lägre än för någon av de övriga statinerna, men här rör det sig om mycket begränsade data.

Inga dödsfall rapporterades bland de patienter som behandlats med cerivastatin. Antalet rapporterade dödsfall bland patienter som behandlats med andra statiner är för lovastatin 113 (1,4 %), för simvastatin 106 (0,6 %) och för atorvastatin 5 (0,05 %).

Över lag tyder dessa data på att incidensen av bekräftad rabdomyolys – men däremot inte incidensen av ej bekräftad rabdomyolys – är högre för cerivastatin än för de övriga statinerna. Innehavaren av CPMP/811/02

godkännande för försäljning har påpekat att misstänkt rabdomyolys (dvs. bekräftad och ej bekräftad) är ”värstafallsscenarioet” i det här sammanhanget. Trots detta har fallen av myalgi – ett ofta rapporterat symptom – klassats som ”ej bekräftad rabdomyolys” såvida inte myalgin åtföljts av en kreatinkinashalt på mer än tio gånger övre normalgränsen eller av tecken på njursvikt, eller krävt intagning på sjukhus. En konsekvens av denna omständighet är att även om incidensen av ej bekräftad rabdomyolys faktiskt vore högre i samband med cerivastatin, skulle detta försvinna i mängden av felklassade fall. På grund av detta skulle det vara lämpligast att jämföra statinerna med avseende på bekräftad rabdomyolys. Det bör noteras att det antal fall som ligger till grund för dessa antaganden är mycket litet.

## Data avseende tiden efter försäljningsstarten

### Exponeringsdata

Data tyder på att cerivastatin har en lägre användningsfrekvens än andra statiner.

### Spontan rapportering

Till och med den 8 augusti 2001 hade 5 667 rapporter om totalt 11 637 misstänkta biverkningar med anknytning till användning av cerivastatin kommit in till Bayers enhet för global läkemedelssäkerhet. Majoriteten (78 %) av de rapporterade biverkningarna hör till följande COSTART-kroppssystem: det muskuloskeletala systemet (3 417 – 29 %), kroppen som helhet (1 814 – 16 %), digestionssystemet (1 663 – 14 %), metabolism- och nutritionssystemet (1 354 – 12 %), nervsystemet (914 – 8 %) och det urogenitala systemet (768 – 7 %). Av de allvarliga biverkningarna rör 55 % det muskuloskeletala systemet, det urogenitala systemet och metabolism- och nutritionssystemet; detta återspeglar rapporterna om rabdomyolys.

### Rabdomyolys

Det fanns 1 302 (23 %) fall av bekräftad rabdomyolys och 1 603 (28 %) fall av ej bekräftad rabdomyolys. ”Misstänkt rabdomyolys” förekommer således i 51 % av samtliga spontana rapporter.

Rapporteringsfrekvensen för rabdomyolys ligger högre vid 0,4 mg cerivastatin än med lägre doser av cerivastatin. Rapporteringsfrekvensen för rabdomyolys vid en dos av 0,8 mg var betydligt högre än för 0,4 mg och lägre doser.

När cerivastatin användes samtidigt med fibrater (främst gemfibrozil) var rapporteringsfrekvensen avsevärt högre vid ökande dos, med skillnader mellan rapporteringsregionerna. Liksom vid monoterapi var rapporteringsfrekvenserna högre för 0,4 mg cerivastatin än för lägre doser. Rapporteringsfrekvensen vid 0,8 mg cerivastatin var betydligt högre än vid lägre doser.

Vid en sökning i FDA:s (*Food and Drug Administration*; USA:s läkemedelsverk) databas AERS (*Adverse Event Reporting System*) påträffades 6 489 rapporter från hela världen om rabdomyolys med anknytning till användning av någon statin under perioden fram till utgången av år 2000.

Rapporteringsfrekvenserna för bekräftade och misstänkta fall av rabdomyolys med anknytning till monoterapi med cerivastatin är högre än motsvarande frekvenser för någon av de övriga statinerna.

Världshälsoorganisationen WHO:s databas innehåller 546 rapporter om rabdomyolys med anknytning till användning av cerivastatin. Rapporteringsfrekvensen för rabdomyolys med cerivastatin är högre än motsvarande frekvens för de övriga statinerna och har tvärtemot vad man kunde vänta sig ökat med tiden. Av de 546 rapporterna om rabdomyolys med cerivastatin avser 302 (55 %) fall där gemfibrozil har använts samtidigt. Skillnaden mellan rapporteringsfrekvensen vid kombinationsbehandling och förskrivningsfrekvensen för sådan behandling tyder på att det finns en stark interaktion mellan de båda

läkemedlen som leder till förhöjd risk för rabdomyolys. Interaktionen mellan cerivastatin och gemfibrozil förefaller även resultera i förhöjd risk för njursvikt, myosit, myopati och dödsfall.

Uppgifterna om användningen av gemfibrozil samtidigt med de övriga statinerna tyder också på en förhöjd risk, men för dem är skillnaden mellan rapporteringsfrekvensen vid kombinationsbehandling och förskrivningsfrekvensen för sådan behandling avsevärt mindre än för cerivastatin.

En liknande oproportionerlig risk uppträder även när klopidogrel förskrivs för användning samtidigt med cerivastatin. Av de 45 biverkningsrapporter där de båda läkemedlen administrerats parallellt avsåg 20 (44 %) rabdomyolys.

### Dödsfall

De bekräftade fallen av rabdomyolys hade en dödlighet på 7,6 %. Från försäljningsstarten till och med utgången av september 2001 rapporterades 99 dödsfall till Bayer. Majoriteten (62,63 %) inträffade i USA, medan 21 fall (21,2 %) inträffade i EU och återstoden i Japan och övriga världen. De flesta av de rapporterade dödsfallen (70,51 %) inträffade år 2001. Trots att en kontraindikation infördes i USA 1999, fortsatte de amerikanska läkarna att förskriva gemfibrozil tillsammans med cerivastatin.

Patientens död hade sannolik anknytning till rabdomyolysen i 52 % av fallen, möjlig anknytning i 33,7 % och ingen anknytning i 14,3 % (inget tidssamband, annan etiologi). Det fanns inga skillnader mellan könen, och medelåldern för de avlidna var 70,9 år. Av de patienter som avled hade 36,4 % samtidigt behandlats med gemfibrozil och 17,7 % med klopidogrel. Noteras bör att den vanligaste rapporterade dödsorsaken för cerivastatin var rabdomyolys, medan leversvikt var vanligast för de övriga statinerna. Rapporteringsfrekvensen för letal leversvikt vid användning av cerivastatin var 2–6 gånger lägre än vid användning av de övriga statinerna. Användning av cerivastatin har samband med en högre rapporteringsfrekvens för letal rabdomyolys än användning av atorvastatin, och användning av cerivastatin i kombination med gemfibrozil ökar rapporteringsfrekvensen för letal rabdomyolys vid lägre doser av cerivastatin.

### **Studier efter försäljningsstarten**

Mellan 1998 och 1999 genomfördes flera observationsstudier i Tyskland. Sammanlagt 43 366 patienter med hyperkolesterolemi (medelålder 59 år) behandlades med cerivastatin. Medianvärdet för observationstiden var 10 veckor. Startdoserna var 0,1 mg/dygn (15 %), 0,2 mg/dygn (56,7 %) och 0,3 mg/dygn (26,3 %); titrering uppåt och nedåt mellan dessa doser skedde. Av patienterna hade 32 % tidigare behandlats med lipidsänkande medel, som i 15 % av fallen varit en statin.

Av dessa patienter drabbades 172 (0,4 %) av minst en biverkning som kan tyda på myopati (förhöjd kreatinkinashalt, myopati, myosit, myalgi, myasteni, artralgi). Inga fall av rabdomyolys observerades. Frekvensen av dessa biverkningar förefaller inte vara dosberoende. Bland de patienter som tidigare behandlats med en statin var incidensen av dessa biverkningar dubbelt så hög som bland de övriga patienterna (0,76 % mot 0,35 %). Dessutom var incidensen av dessa biverkningar högre bland de patienter som samtidigt tog lipidsänkande medel än bland dem som inte gjorde det (0,58 % mot 0,39 %).

### **Farmakoepidemiologiska studier**

#### PacifiCare

Det har gjorts flera farmakoepidemiologiska studier med användning av det amerikanska sjukförsäkringsbolaget PacifiCares databas över ersättningsanspråk. I den första studien ("studie 1") följde man patienter under 180 dagar efter en första förskrivning av en statin för att se om det inträffade någon myopati som motsvarade falldefinitionen. För att ett fall skulle räknas krävde man dessutom att det skulle ha inträffat inom 30 dagar efter en statinförskrivning och att patienten skulle ha avbrutit statinbehandlingen eller bytt till en annan statin efter att ha fått en diagnos.

I studie 1 motsvarade 394 fall av myopati studiedefinitionen, i en kohort av 113 454 studiepersoner. Tabell 7 visar obearbetade värden för den absoluta risken med den sist använda statinen före diagnos samt justerade oddskvoter för myopati med den sista statinen (med och utan gemfibrozil) i förhållande till monoterapi med cerivastatin. Den obearbetade absoluta risken var likartad i hela klassen. De justerade oddskvoterna för myopati med den sista statinen (med och utan gemfibrozil) i förhållande till monoterapi med cerivastatin var inte statistiskt signifikanta. De flesta fallen av myopati var inte allvarliga.

Logistisk regressionsanalys av myopatarisken för cerivastatin vid samtidig användning av gemfibrozil i förhållande till monoterapi med cerivastatin (med justering för ålder, kön, diabetes, läkemedelsbyten och dosering) gav en justerad oddskvot på 25,5 med ett 95-procentigt konfidensintervall på 12,9–50,3. Enligt rapporterna medförde de övriga statinerna i kombination med gemfibrozil inte någon förhöjd risk för myopati i förhållande till monoterapi med samma statiner.

Tabell 7: Resultat av studie 1

Sista statinen före falldiagnos	Absolut risk för myopati (antal exponerade)	Justerad* oddskvot för myopati med sista statinen (med och utan gemfibrozil) i förhållande till monoterapi med cerivastatin
Simvastatin	0,2 % (5 279)	0,8 (0,4–1,7)
Cerivastatin	0,3 % (12 340)	Referens
Fluvastatin	0,3 % (31 941)	1,3 (0,8–2,0)
Atorvastatin	0,4 % (29 916)	1,6 (1,0–2,5)
Lovastatin	0,3 % (809)	1,0 (0,2–4,3)
Pravastatin	0,2 % (53 169)	1,1 (0,7–1,8)

\* Justering för ålder, kön, diabetes, läkemedelsbyten och dosering.

Studie 2 var en utvidgning av studie 1 och omfattade samma tidsperioder plus 18 månader. Resultaten tydde på att cerivastatin medförde den lägsta risken för myopati medan fluvastatin medförde den högsta. En möjlig förklaring till den förhöjda myopatarisken med fluvastatin är att användningen av erytromycin och azolantimykotika var större i gruppen med fluvastatin.

Studie 3 avsåg problemen med dödsfall, myopati-relaterad intagning på sjukhus och oron för uteblivna rabdomyolysdiagnoser. De preliminära resultaten tydde på att den övergripande risken för myopati var 0,4 % och att frekvensen av sjukhusintagning på grund av myopati inte var högre vid monoterapi med cerivastatin än vid monoterapi med de övriga statinerna. Risken för myopati var åtta gånger så hög vid samtidig användning av cerivastatin och gemfibrozil som vid monoterapi med cerivastatin.

Alla dessa studier använde samma patientpopulation i olika omfattning och kan därför inte betraktas som oberoende av varandra.

#### GPRD-databasen

I denna studie användes en populationsbaserad kohort av personer som nyligen fått diagnosen hyperlipidemi och/eller som förskrivits ett lipidsänkande medel. Alla fall av samhällsförvärd njursvikt, myotoxicitet och fulminant leversvikt samt alla dödsfall identifierades.

Kohorten omfattade 68 374 patienter med förstagångsfall av hyperlipidemi. Av försökspersonerna var 23 707 obehandlade vid något tillfälle under uppföljningen, 23 343 fick recept på en statin, 2 283 fick recept på en fibrat och 900 fick recept på både en statin och en fibrat. Muskelrelaterade symptom rapporterades av 2 053 patienter; ingen patient hade en kreatinkinashalt på över 1 000 U/l.

Man hittade sexton möjliga eller sannolika fall av samhällsförvärd njursvikt. Incidensen i statingruppen som helhet var 1,6 per 10 000 patientår; i cerivastatingruppen var incidensen 0 per 10 000 patientår. I gruppen med samtidig användning av en statin och en fibrat var incidensen 27,2 per 10 000 patientår. Inga fall av fulminant leversvikt inträffade under uppföljningen.

Sammanlagt 992 dödsfall (samtliga dödsorsaker) inträffade. Det obearbetade dödlighetstalet per 1 000 personår var 8,3 för cerivastatin, 7,9 för atorvastatin, 10 för simvastatin, 10,8 för pravastatin och 11,9 för fluvastatin, att jämföra med 6,3 för fibraterna och 4,2 i den obehandlade gruppen.

#### Mediplus

Denna brittiska databas genomsöktes med avseende på förstagsfall av myopati, myosit eller njursvikt efter förskrivning av någon statin. Analysen upprepades på en delpopulation bestående av de patienter som inte hade bytt statin. Det föreföll inte finnas någon större skillnad mellan statinerna när det gällde den obearbetade absoluta risken för myopati och njursvikt.

#### **Ytterligare data**

Granskningen av de ursprungliga uppgifterna från innehavaren av godkännande för försäljning resulterade i att CPMP begärde ytterligare information på ett antal punkter. Därför antog CPMP i december 2001 en lista över ej färdigbehandlade frågor.

#### **Interaktionen mellan cerivastatin och klopidogrel**

##### In vitro-studier

En undersökning av den potentiella farmakokinetiska interaktionen mellan klopidogrel och cerivastatin gjordes på mikrosomer från human lever. Resultaten tyder på att den eventuella farmakokinetiska interaktionen inte beror på hämning av den CYP450-medierade metabolismen av cerivastatin.

##### Data från kliniska prövningar

Princess-studiens syfte var att avgöra om tidig akutbehandling med cerivastatin efter en myokardinfarkt skulle minska incidensen av kardiovaskulär morbiditet och mortaliteten. Patienterna randomiserades till antingen 0,4 mg eller placebo med möjlighet att välja titrering till 0,8 mg. Studien avbröts när Bayer upphörde med att sälja och distribuera cerivastatin.

##### Spontant rapporterade data

Vid en ny analys av de data som spontant rapporterats till innehavaren av godkännande för försäljning fram till den 30 september 2001 hittades 1 579 bekräftade fall av rabdomyolys bland 7 620 rapporter. Gemfibrozil eller andra fibrater hade förskrivits för samtidig användning i 576 av dessa fall (36,5 %) och klopidogrel i 246 av dem (15,6 %). I sex av fallen hade både gemfibrozil och klopidogrel förskrivits för samtidig användning. Majoriteten (85 %) av de rapporterade fallen av rabdomyolys med anknytning till samtidig användning av klopidogrel avsåg patienter som fick antingen 0,4 mg eller 0,8 mg cerivastatin. Sjutton fall hade fått dödlig utgång (17,2 % av alla fall med dödlig utgång).

Rapporteringsfrekvensen för rabdomyolys är högre vid behandling med cerivastatin i doser på 0,4 mg eller mer tillsammans med klopidogrel än vid monoterapi med cerivastatin. Vid en cerivastatindos på 0,8 mg är rapporteringsfrekvensen ungefär lika hög som vid samma dos i kombination med gemfibrozil.

Det finns ett stort antal kliniska bevis för en interaktion mellan klopidogrel och cerivastatin som leder till att halten i plasma av cerivastatin blir högre och därigenom till att risken för rabdomyolys ökar. Uppgifterna från *in vitro*-studierna tyder på att interaktionsmekanismen inte har att göra med någon hämning av den CYP450-medierade metabolismen, men det är fortfarande okänt hur interaktionen går till. Varken interaktionen med gemfibrozil eller interaktionen med klopidogrel gick att förutsäga med ledning av cerivastatins metabolism. Att det saknas kunskap om interaktionsmekanismerna gör det

---

<sup>1</sup> Med "monoterapi" avses här att patienten inte samtidigt får någon fibrat eller klopidogrel.

svårt att förutsäga hur många möjliga interaktioner det finns som skulle kunna medföra förhöjd risk för rabdomyolys.

### **Påståendet från innehavaren av godkännande för försäljning om att risken för myopati med cerivastatin 0,1–0,3 mg inte är högre än vid ekvipotenta doser av de övriga statinerna**

Data från 8 804 patienter i kliniska studier som fick cerivastatin 0,025–0,4 mg under 8–24 veckor tyder på att andelen patienter med en kreatinkinashalt på minst tio gånger övre normalgränsen är ungefär lika stor för samtliga doser och för placebo. Vid långtidsexponering (över 24 veckor) är andelen för cerivastatin 0,4 mg något större än andelen för de lägre doserna och de övriga statinerna. Innehavaren av godkännande för försäljning har hävdade att sannolikheten för att drabbas av rabdomyolys är störst under de första 6–12 veckorna av behandling och att korttidsuppgifterna således är de mest relevanta.

Data från publicerade kliniska prövningar tyder på att risken för ej bekräftad rabdomyolys (inbegripet fall där enbart förhöjd kreatinkinashalt eller enbart muskelsymptom uppträder) med cerivastatin är ungefär densamma som med de övriga statinerna.

Innehavaren av godkännande för försäljning har redovisat en uppdatering av data om spontan rapportering från FDA:s AERS-databas, med rapporter till och med den 7 augusti 2001 (de tidigare uppgifterna täckte tiden fram till den 31 december 2000).

Rapporteringsfrekvensen för bekräftade fall av rabdomyolys är högre vid monoterapi med cerivastatin 0,2–0,8 mg än vid monoterapi med någon av de övriga statinerna. Rapporteringsfrekvenserna vid monoterapi med cerivastatin 0,2 mg och 0,4 mg är högre som vid monoterapi med ekvipotenta doser av simvastatin och atorvastatin. Rapporteringsfrekvensen för cerivastatin 0,4 mg och 0,8 mg när det används i kombination med gemfibrozil är högre som för ekvipotenta doser av simvastatin och atorvastatin.

Data om patienter som samtidigt fått cerivastatin och klopidogrel tyder på en förhöjd rapporteringsfrekvens för bekräftad rabdomyolys. Utanför USA uppgick totalantalet fall av bekräftad rabdomyolys vid kombinerad användning av cerivastatin och klopidogrel till 16 varav 4 dödsfall.

Inga fall av bekräftad rabdomyolys rapporterades vid samtidig tillförsel av klopidogrel och någon av de övriga statinerna förutom 3 fall med simvastatin; för kombinationen simvastatin och klopidogrel rapporterades, varav inget fick dödlig utgång. Rapporteringsfrekvensen för cerivastatin är betydligt högre vid beaktande av exponeringsdata.

I USA uppgick totalantalet fall av bekräftad rabdomyolys vid kombinerad användning av cerivastatin och klopidogrel till 49, varav åtta fick dödlig utgång (Rapporteringsfrekvensen för cerivastatin var tydligt högre än vad som sågs med simvastatin och pravastatin i kombination med clopidogrel. Inga rapporter finns för andra statiner.

De fall av letal rabdomyolys med anknytning till de olika statinerna som hade rapporterats till FDA före den 26 juni 2001 sammanfattas i tabell 8, som nyligen publicerats i *New England Journal of Medicine*.

Tabell 8: Antal rapporterade fall av letal rabdomyolys med anknytning till samtliga statiner som distribueras i USA sedan försäljningsstarten för respektive läkemedel

	Cerivastatin	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Summa
Datum för godkännande	970626	961217	931231	870831	911031	911223	
Letala fall av rabdomyolys	31	6	0	19	3	14	73

Rapporteringsfrekvens (per en miljon recept)	3,16	0,04	0	0,19	0,04	0,12	0,15
---	------	------	---	------	------	------	------

Letal rabdomyolys är sällsynt bland statinanvändare: rapporteringsfrekvensen är betydligt lägre än ett dödsfall per en miljon recept för de flesta av statinerna. Frekvensen av letal rabdomyolys vid behandling med cerivastatin är emellertid 16–80 gånger så hög som vid behandling med någon annan statin. Om man räknar bort de fall där gemfibrozil tillfördes samtidigt med cerivastatin, får man en rapporteringsfrekvens för letal rabdomyolys på 1,9 per en miljon recept, vilket är 10–50 gånger högre än frekvenserna för de övriga statinerna. Någon uppgift om antalet letala fall utan samtidig tillförsel av klopido­grel redovisades inte i artikeln i fråga.

## Farmakoepidemiologiska studier

### Den amerikanska Pacific Healthcare-studien

CPMP har tagit del av den slutliga rapporten från studien ”3<sup>rd</sup> PacifiCare/Prescription Solutions”. Den preliminära rapporten fanns med i det material som ursprungligen redovisades av innehavaren av godkännande för försäljning. Huvudskillnaden mellan slutrapporten och den preliminära rapporten gäller den definition av njursvikt som ingår i falldefinitionen. I den preliminära rapporten medräknades alla fall av njursvikt, men i slutrapporten var definitionen mer restriktiv, vilket medförde att antalet fall blev något mindre. Dessutom fanns det i slutrapporten mer information om samtidiga andra sjukdomar, samtidig annan medicinering, dödsfall, leverreaktioner och dödlighetstal. Generellt låg emellertid resultaten helt och hållet i linje med de tidigare rapporterna. Samtidig förskrivning av gemfibrozil förekom hos 3,2 % av kohorten.

Den ojusterade risken för myopati låg mellan 0,59 % med lovastatin och 0,27 % med pravastatin. Risken med cerivastatin var 0,54 %. Den justerade oddskvoten för myopati vid samtidig användning av cerivastatin och gemfibrozil i förhållande till pravastatin var 10,5 (95-procentigt konfidensintervall: 4,2–26,2). Ingen av de övriga statinerna hade en statistiskt signifikant förhöjd oddskvot i förhållande till pravastatin vid samtidig behandling med gemfibrozil. Den justerade oddskvoten för myopati vid monoterapi med cerivastatin i förhållande till pravastatin var 1,4 (95-procentigt konfidensintervall: 1,09–1,74). Fluvastatin och atorvastatin hade ungefär lika mycket förhöjd oddskvot i förhållande till pravastatin som monoterapi.

Av myopatifallen lades 6,2 % in på sjukhus. Av dem som diagnostiserade i slutenvården använde den största andelen (42 %) cerivastatin, och en större andel av dessa patienter fick samtidigt gemfibrozil än vad som var fallet med de patienter som lagts in på sjukhus för myopati och behandlats med någon annan statin. Av de patienter som drabbades av myopati efter behandling med cerivastatin fick 61 % en dos på 0,4 mg eller lägre; 1 % hade titrerats från en lägre till en högre dos och 37 % hade bytt från en annan statin till en låg dos av cerivastatin. Det fanns ingen skillnad mellan de olika statinerna i fråga om observerad och förväntad dödlighet.

### GPRD

Den preliminära rapporten från denna studie ingick i det material som ursprungligen lämnades in av innehavaren av godkännande för försäljning med anledning av det hänskjutna ärendet. I den slutliga studierapporten ingick nya patienter och fler personår var tillgängliga för analys.

Den övergripande incidensen av samhällsförvärvad akut njursvikt, räknat på samtliga fall, var 1,4 per 10 000. Incidensen av akut njursvikt skilde sig inte åt i statistiskt signifikant omfattning mellan de olika statinerna. Bara ett fall av akut njursvikt, som bedömdes vara orsakat av en krosskada, uppvisade kliniska symptom på rabdomyolys. Detta resulterade i en incidens av samhällsförvärvad rabdomyolys på 2,9 per en miljon personår. Inget fall av fulminant leversvikt inträffade i studiepopulationen under uppföljningen.

Sammanlagt 2 826 dödsfall inträffade, alla dödsorsaker inräknade. Det obearbetade dödlighetstalet per 1 000 personår var 11,9 för simvastatin, 12,2 för cerivastatin, 11,0 för atorvastatin, 10,8 för pravastatin



och 12,1 för fluvastatin, att jämföra med 7,9 för fibrater, 5,5 i den obehandlade gruppen och 17,5 under icke-följsamhetsperioden för de patienter som vid något tillfälle behandlades med lipidsänkande medel. Dödlighetsanalysens värde begränsas av att det saknades kontroller för kardiovaskulära riskfaktorer som rökning, diabetes och hypertoni.

Sammanfattningsvis kan sägas att denna studie inte visade på någon statistiskt signifikant skillnad mellan cerivastatin och simvastatin med avseende på risken för samhällsförvärvad akut njursvikt eller med avseende på dödligheten oavsett dödsorsak. Ingen statinrelaterad rabdomyolys påträffades. Med tanke på att det rör sig om så små populationer som exponerats för cerivastatin (3 309 patienter) och över lag för statiner, går det emellertid inte att dra några slutsatser av studien när det gäller dosberoende allvarlig myotoxicitet och inte heller att göra någon jämförelse av de olika statinerna med avseende på myotoxicitet.

## **DISKUSSION**

De vanligaste biverkningarna med anknytning till statiner är icke-allvarliga biverkningar som gastrointestinala störningar, huvudvärk, myalgi, störningar i centrala nervsystemet och sömnrubbningar. Hepatotoxicitet och myopati är de kliniskt sett mest betydelsefulla biverkningarna. Säkerhetsprofilen för cerivastatin förefaller – om man bortser från risken för myopati – att likna de övriga statinernas säkerhetsprofiler. Jämförande data från publicerade kliniska prövningar tyder på att risken för leverbiverkningar och allvarliga biverkningar kan vara lägre med cerivastatin.

Data från analysen av sammanställningen av kliniska prövningar av cerivastatin visar att incidensen av biverkningar som tyder på muskelskador, däribland en kreatinkinashalt på tio gånger övre normalgränsen eller mer, ökar på ett dosberoende sätt. För cerivastatin 0,8 mg är incidensen av en kreatinkinashalt på mer än tio gånger övre normalgränsen tre gånger så hög som för cerivastatin 0,4 mg (2,0 % mot 0,6 %) och sex gånger så hög som för de övriga statinerna (2,0 % mot 0,35 %).

En genomgång av säkerhetsdata från alla publicerade prövningar där statinerna ingått ger vid handen att risken för rabdomyolys är högre vid behandling med cerivastatin än vid behandling med ekvipotenta doser av de övriga statinerna. Detta är särskilt tydligt för dosen 0,8 mg, som har en mellan fyra och tio gånger så hög incidens av rabdomyolys som de övriga statinerna, även om incidensen av rabdomyolys för cerivastatin 0,4 mg förvisso är dubbelt så hög som för de övriga statinerna. Innehavaren av godkännande för försäljning har framhållit att antalet fall av rabdomyolys som rapporterats under de kliniska prövningarna är mycket litet och att den högre incidensen för cerivastatin än för de övriga statinerna därför bör tolkas med försiktighet; CPMP håller med om att så är fallet. Med tanke på studiernas storlek och patientpopulationernas natur (noga utvalda och noga övervakade) är det dock inte oväntat att antalet fall är litet.

De uppdaterade uppgifterna från FDA:s databas tyder på att rapporteringsfrekvensen för bekräftade fall av rabdomyolys med anknytning till monoterapi med cerivastatin 0,2–0,8 mg är högre än motsvarande frekvens för någon av de övriga statinerna

Rapporteringsfrekvenserna för cerivastatin 0,4 mg och 0,8 mg i kombination med gemfibrozil är mycket högre än de som sågs vid ekvipotenta doser av simvastatin och atorvastatin. Uppgifterna om patienter som samtidigt fått cerivastatin och klopidogrel tyder på en förhöjd rapporteringsfrekvens för bekräftad rabdomyolys.

De farmakoepidemiologiska studier som genomförts i USA och Storbritannien tyder inte på att det skulle finnas högre risk för myopati vid monoterapi med cerivastatin än vid monoterapi med någon annan statin. Vissa invändningar mot de metoder som använts gör dock att det är svårt att dra slutsatser om den relativa risken vid användning av de olika statinerna. De amerikanska studierna bekräftar att det finns en ökad risk för myopati när cerivastatin används i kombination med gemfibrozil.

De tillgängliga uppgifterna från Princess-studien och den spontana rapporteringen tyder starkt på att risken för rabdomyolys är högre när cerivastatin tillförs samtidigt med klopidogrel och på att detta sannolikt beror på interaktion mellan de båda substanserna. Även om det inte har gjorts några formella studier på friska frivilliga som bekräftar att det rör sig om en farmakokinetisk interaktion, finns det för närvarande ingen anledning att tro att det är särskilt sannolikt att det skulle röra sig om en farmakodynamisk interaktion. Mekanismen för denna eventuella interaktion är dessutom okänd.

Det står klart att interaktionerna mellan cerivastatin och gemfibrozil respektive klopidogrel inte kunde ha förutsagts på grundval av de befintliga kunskaperna om de berörda ämnernas metabolism. Att det inte med säkerhet är känt hur cerivastatin inducerar rabdomyolys och interagerar med gemfibrozil och klopidogrel har väsentlig betydelse för nytta–riskförhållandet för cerivastatin, trots att innehavaren av godkännande för försäljning har beslutat att sluta att sälja och distribuera cerivastatin.

## **SLUTSATSER**

Cerivastatin sänker på ett verksamt och dosberoende sätt totalkolesterolet, LDL-kolesterolet, triglyceridhalten och halten av apolipoprotein B, och ökar HDL-kolesterolet. Det är möjligt att atorvastatin och simvastatin har bättre effekt vid de tillåtna högre doserna. Till skillnad från vad fallet är för vissa av de övriga statinerna saknas det data som visar att cerivastatin har effekt vid primär- eller sekundärprevention av koronarkärlsjukdom, men det finns inget skäl att tro att cerivastatin inte skulle ha gynnsam effekt i dessa sammanhang.

Det finns övertygande bevis för att risken för rabdomyolys med cerivastatin är dosberoende. Analysen av data från spontan rapportering tyder på att risken för myotoxicitet ökar i särskilt hög grad från och med dosen 0,4 mg.

En granskning av de spontana biverkningsrapporterna visar att rapporteringsfrekvensen för rabdomyolys, inbegripet letala fall, är högre för cerivastatin än för de övriga statinerna. Detta gäller även om man bortser från de rapporter där interagerande läkemedel förekommer.

Data från farmakoepidemiologiska studier ger inget stöd för teorin om förhöjd risk vid monoterapi med cerivastatin. Däremot bekräftar de berörda studierna att det finns en förhöjd risk när gemfibrozil förskrivs för användning samtidigt med cerivastatin.

Risken för rabdomyolys när cerivastatin används i kombination med gemfibrozil eller klopidogrel är avsevärt förhöjd. Att det inte går att förutsäga i vilken mån andra läkemedel kommer att interagera med cerivastatin har stor inverkan på nytta–riskförhållandet. Mot bakgrund av erfarenheterna från USA anser CPMP att det är orealistiskt att tro att det går att undvika att cerivastatin förskrivs för användning samtidigt med andra potentiellt interagerande läkemedel.

På grundval av detta har CPMP funnit att nytta–riskförhållandet för cerivastatin är ogynnsamt vid normal användning vid samtliga tidigare godkända doser.

## **SKÄL TILL ÅTERKALLANDE AV GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

Med beaktande av

- att CPMP beslutade att fortsätta behandlingen av ärendet, som hänskjutits i enlighet med artikel 36 i direktiv 2001/83/EG, trots att innehavaren av godkännande för försäljning har för avsikt att sluta att sälja och distribuera alla läkemedel innehållande cerivastatin som godkänts enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande; skälet till detta var att CPMP ansåg att det fanns en folkhälsofråga att diskutera,

- att CPMP har funnit att läkemedel som innehåller cerivastatin har effekt vid behandling av hyperlipidemi men inte uppvisar någon specifik terapeutisk fördel framför jämförbara föreningar,
- att CPMP har funnit att det råder oro över säkerhetsprofilen för läkemedel som innehåller cerivastatin, i synnerhet när det gäller risken för rabdomyolys,
- att risken för rabdomyolys är avsevärt förhöjd när cerivastatin används samtidigt med gemfibrozil eller klopidogrel och att det inte var möjligt att förutsäga dessa interaktioner med ledning av de befintliga kunskaperna om de berörda läkemedlens metabolism,
- att CPMP har funnit att omöjligheten att förutsäga potentiella interaktioner med andra läkemedel och svårigheten att undvika att cerivastatin förskrivs för användning samtidigt med andra potentiellt interagerande läkemedel utgör en ständig risk,
- att CPMP på grundval av den befintliga dokumentationen har funnit att nytta–riskförhållandet för läkemedel som innehåller cerivastatin är ogynnsamt,

förordar CPMP att godkännandena för försäljning för de läkemedel innehållande cerivastatin som har godkänts enligt förfarandet för ömsesidigt erkännande (se bilaga I) skall återkallas eftersom CPMP anser att dessa läkemedel är skadliga vid normal användning.