

**ANNEXE I**

**LISTE REPRENANT LES NOMS, FORME PHARMACEUTIQUE, DOSAGES DES  
MÉDICAMENTS, VOIE D'ADMINISTRATION, TITULAIRES  
DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ, CONDITIONNEMENT PRIMAIRE ET  
TAILLES D'EMBALLAGE DANS LES ÉTATS MEMBRES**

## ANNEXE I

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>Conditionnement</u>	<u>Taille de l'emballage</u>
<b>AUTRICHE</b>	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>AUTRICHE</b>	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>AUTRICHE</b>	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	Plaquette thermoformée	30 comprimés
<b>AUTRICHE</b>	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Lipobay	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	Plaquette thermoformée	30 comprimés
<b>AUTRICHE</b>	Bayer Austria Gesellschaft G.m.b.H. Lerchenfelder Guertel 9-11 A-1164 Wien	Liposterol	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	Plaquette thermoformée	30 comprimés

<b>BELGIQUE</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgique	Lipobay	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>BELGIQUE</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgique	Lipobay	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>BELGIQUE</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgique	Lipobay	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>BELGIQUE</b>	Bayer NV Louizalaan 143 B-1050 Brussel Belgique	Lipobay	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>BELGIQUE</b>	Fournier Pharma S.A. Rue des Trois Arbres, 16b B-1180 Bruxelles Belgique	Cholstat	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>DANEMARK</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Allemagne	Lipobay	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale	Plaquette thermoformée	28 comprimés

<b>DANEMARK</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Allemagne	Lipobay	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	28 et 98 comprimés
<b>DANEMARK</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Allemagne	Lipobay	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	28 et 98 comprimés
<b>DANEMARK</b>	Bayer AG Monheim D-51368 Leverkusen Allemagne	Lipobay	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	28 et 98 comprimés
<b>FINLANDE</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Allemagne	Lipobay	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>FINLANDE</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Allemagne	Lipobay	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>FINLANDE</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Allemagne	Lipobay	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés

<b>FINLANDE</b>	Bayer AG Monheim D-51369 Leverkusen Allemagne	Lipobay	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>FRANCE</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 comprimés 160 comprimés (hôpital)
<b>FRANCE</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28 et 30 comprimés 50, 98, 100 et 160 comprimés (hôpital)
<b>FRANCE</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28 et 30 comprimés 50, 98, 100 et 160 comprimés (hôpital)
<b>FRANCE</b>	Fournier 9, rue Petitot F-21000 Dijon	Cholstat	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28 et 30 comprimés 50, 98, 100 et 160 comprimés (hôpital)

<b>FRANCE</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 comprimés 160 comprimés (hôpital)
<b>FRANCE</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 comprimés 160 comprimés (hôpital)
<b>FRANCE</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28 et 30 comprimés 50, 98, 100 et 160 comprimés (hôpital)
<b>FRANCE</b>	Bayer Pharma 13, rue Jean Jaurès F-92807 Puteaux Cedex	Staltor	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28 et 30 comprimés 50, 98, 100 et 160 comprimés (hôpital)
<b>ALLEMAGNE</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)

<b>ALLEMAGNE</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>ALLEMAGNE</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>ALLEMAGNE</b>	Bayer Vital GmbH & Co. KG Geb. D162 D-51368 Leverkusen	Lipobay	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)
<b>ALLEMAGNE</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>ALLEMAGNE</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>ALLEMAGNE</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>ALLEMAGNE</b>	Bayer AG Pharma Deutschland D-51368 Leverkusen	Vazqol	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	20, 30, 50, 100 (OP) 160 (AP) 20 (UM)

<b>ALLEMAGNE</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>ALLEMAGNE</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>ALLEMAGNE</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	30, 50, 100 (OP) 10x16 (AP)
<b>ALLEMAGNE</b>	Fournier Pharma GmbH Justus-von-Liebig-Str. 16 D-66280 Sulzbach	Zenas	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	20, 30, 50, 100 (OP) 20 (UM)
<b>GRÈCE</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 28, 30, 50, 98 et 100 comprimés
<b>GRÈCE</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 28, 30, 50, 98 et 100 comprimés
<b>GRÈCE</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 28, 30, 50, 98 et 100 comprimés
<b>GRÈCE</b>	Bayer Hellas ABEE Ακακίων 54 <sup>A</sup> GR-15125 Μαρούσι Αθήνα	Lipoban	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés

<b>GRÈCE</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 28, 30, 50, 98 et 100 comprimés
<b>GRÈCE</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 28, 30, 50, 98 et 100 comprimés
<b>GRÈCE</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 28, 30, 50, 98 et 100 comprimés
<b>GRÈCE</b>	Elpen AE 21° χλμ Λεωφ. Μαραθώνα GR- 19009 Πικέρμι Αττική	Eltina	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>ISLANDE</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Allemagne	Lipobay	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	28 et 98 comprimés
<b>ISLANDE</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Allemagne	Lipobay	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	28 comprimés
<b>ISLANDE</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Allemagne	Lipobay	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	98 comprimés

<b>ISLANDE</b>	Bayer AG Bayerwerk D-51368 Leverkusen Allemagne	Lipobay	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	28 et 98 comprimés
<b>IRLANDE</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, Royaume-Uni	Lipobay	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>IRLANDE</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, Royaume-Uni	Lipobay	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>IRLANDE</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, Royaume-Uni	Lipobay	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>IRLANDE</b>	Bayer PLC Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK, Royaume-Uni	Lipobay	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés

<b>ITALIE</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 28 et 98 comprimés
<b>ITALIE</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 28 et 98 comprimés
<b>ITALIE</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 28 et 98 comprimés
<b>ITALIE</b>	Bayer S.p.A. Viale Certosa, 130 I-20156 Milano	Lipobay	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>ITALIE</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 28 et 98 comprimés
<b>ITALIE</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 28 et 98 comprimés
<b>ITALIE</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 28 et 98 comprimés
<b>ITALIE</b>	Fournier Pharma S.p.A. Via Cassanese, 224 I-2090 Segrate Milano	Cervasta	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés

<b>ITALIE</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 28 et 98 comprimés
<b>ITALIE</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 28 et 98 comprimés
<b>ITALIE</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 28 et 98 comprimés
<b>ITALIE</b>	Chiesi Farmaceutici S.p.A. Via Palermo, 26/A I-43100 Parma	Stativa	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>LUXEMBOURG</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgique	Lipobay	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>LUXEMBOURG</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgique	Lipobay	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>LUXEMBOURG</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgique	Lipobay	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés

<b>LUXEMBOURG</b>	Bayer Belgium 143 Avenue Louise B-1050 Bruxelles Belgique	Lipobay	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>LUXEMBOURG</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgique	Cholstat	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>LUXEMBOURG</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgique	Cholstat	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>LUXEMBOURG</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgique	Cholstat	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>LUXEMBOURG</b>	Fournier Pharma 16b rue des Trois Arbres B-1180 Bruxelles Belgique	Cholstat	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98 et 100 comprimés
<b>PAYS-BAS</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>PAYS-BAS</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés

<b>PAYS-BAS</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>PAYS-BAS</b>	Bayer B.V. Nijverheidsweg 26 NL-3641 RR Mijdrecht	Lipobay	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>PORTUGAL</b>	Fournier Farmacêutica Portugal Lda. PRT Avenida Eng. Duarte Pacheco Amoreiras P-1070 Lisboa	Cholstat	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>PORTUGAL</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14 et 28 comprimés
<b>PORTUGAL</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 28 et 56 comprimés
<b>PORTUGAL</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 28 et 56 comprimés
<b>PORTUGAL</b>	Bayer Portugal, S.A. PRT Rua da Quinta do Pinheiro, 5 P-2795 Carnaxide - Lisboa	Lipobay	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés

<b>ESPAGNE</b>	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	28 comprimés
<b>ESPAGNE</b>	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	28 comprimés
<b>ESPAGNE</b>	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	28 comprimés
<b>ESPAGNE</b>	Quimica Farmaceutica Bayer S.A. c/Calabria 268 E-08029 Barcelona	Lipobay	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	28 comprimés
<b>ESPAGNE</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	28 comprimés
<b>ESPAGNE</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	28 comprimés
<b>ESPAGNE</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	28 comprimés

<b>ESPAGNE</b>	Laboratorios Fournier SA Ronda de Poniente 16 E-28760 Tres Cantos	Zenas micro	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	28 comprimés
<b>SUÈDE</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Allemagne	Lipobay	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>SUÈDE</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Allemagne	Lipobay	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>SUÈDE</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Allemagne	Lipobay	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>SUÈDE</b>	Bayer AG, Monheim D-51368 Leverkusen Allemagne	Lipobay	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>ROYAUME- UNI</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés

<b>ROYAUME-UNI</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>ROYAUME-UNI</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>ROYAUME-UNI</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Lipobay	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>ROYAUME-UNI</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>ROYAUME-UNI</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés

<b>ROYAUME-UNI</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>ROYAUME-UNI</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Vaslip	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>ROYAUME-UNI</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>ROYAUME-UNI</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>ROYAUME-UNI</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés

<b>ROYAUME-UNI</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Liposterol	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>ROYAUME-UNI</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,1 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>ROYAUME-UNI</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,2 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>ROYAUME-UNI</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,3 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés
<b>ROYAUME-UNI</b>	Bayer plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA – UK	Zenas	0,4 mg	Comprimé pelliculé	Oral use	Plaquette thermoformée	14, 20, 28, 30, 50, 98, 100 et 160 comprimés

**ANNEXE II**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DU RETRAIT DES AUTORISATIONS DE  
MISE SUR LE MARCHÉ PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DE LA CÉRIVASTATINE AUTORISÉS EN VERTU DE LA PROCÉDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE

La cérivastatine (Lipobay) est un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase autorisé en Europe dans le cadre du système de reconnaissance mutuelle à des doses de 0,1 à 0,4 mg pour le traitement des hyperlipidémies. Des mises en garde concernant le risque de myopathie, incluant le risque de rhabdomyolyse, ainsi que des mises en garde concernant l'interaction avec le gemfibrozil ont été ajoutées à l'information sur le médicament depuis la première autorisation de Lipobay dans l'UE. Aux Etats-Unis, une contre-indication spécifique concernant la prescription en association avec le gemfibrozil a été ajoutée à l'information sur le médicament en 1999.

La mise à jour de l'information dans toute l'Europe sur le médicament Lipobay (variation de type II), était à l'étude lorsque les autorités espagnoles ont émis des inquiétudes à propos d'un certain nombre de cas rapportés de rhabdomyolyse à issue fatale associée à l'utilisation de Lipobay en Espagne. On s'inquiétait d'une possibilité de risque accru de rhabdomyolyse liée à l'utilisation de cérivastatine – en particulier en association avec le gemfibrozil. À la suite de discussions entre le Royaume-Uni, en tant qu'État membre de référence pour Lipobay, l'Espagne et le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché, Bayer, une mesure de restriction de sécurité urgente a été prise le 25/26 juin. Les résumés des caractéristiques du produit a été modifié pour inclure les points suivants: introduction d'une contre-indication concernant l'utilisation concomitante de cérivastatine et de gemfibrozil, limitation de la dose maximale à 0,4 mg et rappel de l'importance de la titration de dose.

Le 8 août 2001, Bayer a annoncé que la firme suspendait volontairement la mise sur le marché et la distribution de la cérivastatine, tant en Europe qu'aux États-Unis, dans l'attente d'une évaluation ultérieure du risque de rhabdomyolyse associé à son utilisation.

Le 19 septembre 2001, le Portugal notifiait à l'EMA une saisine en vertu de l'article 15a de la directive 75/319/CEE (maintenant article 36 de la directive 2001/983/CE) relative à tous les médicaments contenant de la cérivastatine approuvés en vertu d'une procédure de reconnaissance mutuelle. Le Portugal a demandé qu'une évaluation complète du rapport bénéfice/risque de la cérivastatine soit effectuée en raison des inquiétudes concernant l'éventualité d'un risque accru de rhabdomyolyse éventuel.

## DONNÉES GLOBALES D'EFFICACITÉ

Une discussion sur l'efficacité des médicaments contenant de la cérivastatine a eu lieu au CPMP sur la base des rapports d'évaluation du Rapporteur et du Co-rapporteur et des données présentées par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché. Les points principaux sont résumés ci-dessous.

### Analyse globale d'efficacité d'après les études cliniques

L'analyse a porté sur 19 études randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo et/ou un produit actif qui ont été réalisées entre l'été 1992 et l'été 2000. Les études ont été effectuées sur 7 568 patients, en majorité atteints d'hypercholestérolémie primaire, bien que quelques patients inclus dans l'étude présentaient une hyperlipidémie mixte et une hypertriglycéridémie.

Le tableau 1 montre les modifications des paramètres lipidiques à 8 semaines. La réduction du LDL-C quelles que soient les doses de cérivastatine, versus placebo est significative ( $p < 0,0001$ ), comprise entre  $-22,7\%$  (0,1 mg) et  $-41,9\%$  (0,8 mg). La différence entre les diverses doses de cérivastatine est également significative ( $p < 0,01$ ). Les effets bénéfiques sur le LDL-C, bien que maintenus, sont légèrement diminués après 52 semaines.

Tableau 1: Modifications des paramètres lipidiques au bout de 8 semaines – population ITT, moyennes (LS means) ajustées

Groupe de traitement	LDL-C	CT	GT	HDL-C	Apo B
Placebo	-0,2%	+0,6%	+2,9%	+1,1%	+2,2%
Cérvastatine 0,1 mg	-22,7%	-15,8%	-7,2%	+4,7%	-16,4%
Cérvastatine 0,2 mg	-28,1%	-19,9%	-10,6%	+5,4%	-19,8%
Cérvastatine 0,3 mg	-32,2%	-23,1%	-14,7%	+6,8%	-24,4%
Cérvastatine 0,4 mg	-35,1%	-25,0%	-15,0%	+7,4%	-26,0%
Cérvastatine 0,8 mg	-41,9%	-29,8%	-18,7%	+8,4%	-31,0%

### Efficacité comparative des statines

Les résultats publiés sur l'efficacité comparative des statines montrent un profil d'abaissement du LDL-cholestérol à des doses équipotentes, comme le montre le tableau 2 ci-dessous. Un abaissement du taux de LDL-cholestérol de 27% a été observé à des doses de 10 mg de simvastatine ou de 20 mg de lovastatine ou de 20 mg de pravastatine ou de 40 mg de fluvastatine ou de 0,2 mg de cérvastatine. Ces résultats corroborent l'analyse des résultats des études cliniques publiées par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.

Tableau 2: Efficacité comparative des six statines actuellement disponibles sur les lipides et les lipoprotéines chez des patients ne présentant pas d'hypertriglycéridémie (d'après Maron et al. Circulation 2000; 101-207-213)

Dose équipotente de statine (mg)						Modification des taux de lipides et de lipoprotéines			
Atorva	Simva	Lova	Prava	Fluva	Ceriva	CT	LDL-C	HDL-C	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%

L'examen des résultats originaux fournis par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché soulevaient plusieurs questions pour lesquelles le CPMP a demandé des informations complémentaires. Les données complémentaires suggèrent que la cérvastatine à une dose de 0,4 mg abaisse le taux de cholestérol avec une efficacité du même ordre que 10 mg d'atorvastatine, 20 mg de simvastatine ou 40 mg de pravastatine.

### Études de prévention primaire et secondaire

Des études cliniques à grande échelle portant sur la lovastatine, la pravastatine et la simvastatine ont montré le bénéfice de l'utilisation des statines dans la prévention primaire et secondaire cardiovasculaire ainsi que pour la prévention à long terme. On ne dispose d'aucune donnée de ce type pour la cérvastatine.

### CONCLUSIONS DU CPMP SUR L'EFFICACITÉ

La cérvastatine abaisse de manière efficace et dose-dépendante (0,1-0,8 mg/jour) le cholestérol total, le LDL-cholestérol et les triglycérides et augmente le HDL-cholestérol. D'après la documentation fournie, la dose quotidienne de 0,4 mg, correspondant à la plus forte dose reconnue en reconnaissance mutuelle, abaisserait le taux de cholestérol avec une efficacité du même ordre qu'une dose quotidienne d'atorvastatine de 10 mg, de simvastatine de 20 mg ou de pravastatine de 40 mg. Les données suggèrent qu'il est possible que l'efficacité soit supérieure aux doses plus élevées d'atorvastatine ou de simvastatine autorisées. Aucune étude étudiant l'efficacité de la cérvastatine dans la prévention primaire ou secondaire de la pathologie coronaire n'a été menée à terme. Il n'y a toutefois aucune raison de penser que l'effet bénéfique observé après un traitement avec d'autres statines ne s'appliquerait pas également à la cérvastatine.

## **DONNÉES GLOBALES DE SÉCURITÉ**

Une discussion sur la sécurité des médicaments contenant de la cérivastatine, fondée sur les rapports d'évaluation du Rapporteur et du Co-rapporteur ainsi que sur les données fournies par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché, a eu lieu au CPMP. Les points principaux sont résumés ci-dessous.

Les réactions indésirables associées aux statines les plus souvent signalées incluent troubles intestinaux, maux de tête, myalgie, dyspepsie, troubles du système nerveux central et troubles du sommeil. Une hépatotoxicité et des myopathies, y compris une rhabdomyolyse, sont les réactions indésirables les plus graves sur le plan clinique.

### **Données pré-cliniques**

Les données de toxicologie ont confirmé la myotoxicité de la cérivastatine.

### **Données pharmacocinétiques**

La cérivastatine est rapidement et totalement (98%) absorbée à partir du tractus gastro-intestinal, la concentration plasmatique culmine dans les 2 à 3 heures suivant l'administration pour chuter ensuite de manière mono-exponentielle. La pharmacocinétique de la cérivastatine est linéaire: la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique (AUC) augmentent de manière proportionnelle à la dose dans une gamme de doses de 0,05 à 0,8 mg. La biodisponibilité de la cérivastatine (60 %) est supérieure à celle de toute autre statine.

La cérivastatine est exclusivement éliminée par métabolisme hépatique. Les métabolites M-1 (déméthylé) et M-23 (hydroxylé) représentent les deux voies métaboliques dans lesquelles la formation de M-1 est catalysée par le cytochrome P450 CYP2C8 et CYP3A4 et la formation de M-23 est catalysée par CYP2C8 seul. Un troisième métabolite mineur (M-24) n'est pas décelable dans le plasma humain. Ces trois métabolites sont des inhibiteurs actifs de l'HMG CoA réductase, avec une efficacité similaire à celle de la molécule mère. Environ 70% de la dose administrée est excrétée sous forme de métabolites dans les selles et 30% dans l'urine.

### **Effets pharmacocinétiques des interactions**

Des doses maximales d'inhibiteurs puissants du CYP3A4, l'érythromycine et l'itraconazole, augmentaient les concentrations de cérivastatine jusqu'à 50%, sans aucun effet sur les paramètres de sécurité ou la tolérabilité dans les études d'interaction. Cependant, ni la possibilité d'interactions entre la cérivastatine et les inhibiteurs de CYP2C8, ni l'effet des agents inducteurs de l'enzyme CYP sur la biodisponibilité de la cérivastatine n'ont été étudiés de manière adéquate.

En mai 2001, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché a étudié la possibilité d'interaction pharmacocinétique avec le gemfibrozil au moyen d'une étude randomisée en cross over évaluant l'influence réciproque d'un traitement préalable et simultané de 3 jours avec 600 mg 2 fois/jour de gemfibrozil sur la pharmacocinétique d'une administration orale unique de 0,2 mg de cérivastatine. Le rapport de l'AUC pour le traitement combiné par rapport à une monothérapie était de 4,22 (3,48 – 5,12). De même, le rapport de la  $C_{max}$  était de 1,82 (1,52-2,17). De plus, les profils concentration plasmatique / temps montraient une exposition systémique prolongée et des demi-vies d'élimination modifiées, ce qui est révélateur d'une interaction notable entre les deux produits.

### **Résultats des études cliniques**

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché a fourni une analyse globale de 19 études effectuées entre l'été 1992 et l'été 2000. Il s'agissait dans tous les cas d'études randomisées en double aveugle comprenant au moins un bras contrôle et pendant une période d'au moins 8 semaines. Six des études (3506 patients) ont eu des prolongations à long terme (48-100 semaines) et constituaient ainsi une population de sécurité à "long terme". Les données de sécurité à court terme ont été comparées à l'ensemble des données obtenues avec un placebo alors que la sécurité à long terme a été comparée

avec un groupe de traitement mixte rassemblant les données obtenues avec la lovastatine, la simvastatine, la fluvastatine et la pravastatine.

Comme indiqué tableau 3, après un traitement à court terme, les augmentations de la CPK >10xLSN sont similaires pour les patients traités avec la cérivastatine à des doses comprises entre 0,2 mg et 0,4 mg mais on observe une augmentation 7 fois supérieure pour les patients traités avec 0,8 mg.

Tableau 3: Augmentation de la CPK lors d'un traitement à "court terme" (valeurs initiales normales et basses)

Taux d'augmentation	Cérivastatine					Placebo
	0,1 mg	0,2 mg	0,3 mg	0,4 mg	0,8 mg	
> 1x LSN*	13,2%	12,9%	15,9%	16,4%	24,6%	10,4%
> 3x LSN*	0,9%	1,0%	1,2%	1,7%	3,8%	1,0%
> 5x LSN*	0,1%	0,5%	0,3%	0,8%	2,3%	0,6%
>10x LSN*	0,0%	0,2%	0,2%	0,2%	1,4%	0,2%

\*Limite supérieure de la normale

Les organes les plus fréquemment affectés dans les études à long et à court terme étaient l'organisme dans son ensemble, l'appareil digestif et l'appareil respiratoire. Les autres statines ont entraîné des effets indésirables avec la même incidence que la cérivastatine sur la plupart des appareils de l'organisme. A une dose de 0,8 mg de cérivastatine, l'incidence des événements qui pourraient être révélateurs de lésions musculaires induites par le médicament (CPK augmentée, myalgies, douleurs dans les jambes, arthralgies) est supérieure à ce que l'on observe avec des doses plus faibles de cérivastatine et avec d'autres statines. L'incidence de l'augmentation des CPK, est approximativement deux fois plus élevée avec une dose de 0,8 mg que ce que l'on observe avec d'autres statines. Il en est de même pour les effets indésirables graves qui nécessitent une interruption du traitement.

Tableau 4: Augmentation de la CPK lors d'un traitement à "long terme" (valeurs initiales normales et basses)

Taux d'augmentation	Cérivastatine					Autres statines
	0,1 mg	0,2 mg	0,3 mg	0,4 mg	0,8 mg	
> 1x LSN*	29,8%	25,8%	30,9%	30,6%	39,2%	27,0%
> 3x LSN*	2,2%	2,6%	2,4%	3,9%	58,8%	2,6%
> 5x LSN*	0,2%	1,0%	0,9%	2,1%	3,5%	1,1%
>10x LSN	0,0%	0,3%	0,4%	0,6%	2,0%	0,3%

\*Limite supérieure de la normale

Comme le montre le tableau 4, après un traitement à long terme, le pourcentage de patients présentant une élévation de la CPK >10x LSN à des doses de cérivastatine de 0,1 mg à 0,3 mg est similaire à ce que l'on observe avec d'autres statines. Ce pourcentage est légèrement augmenté pour la cérivastatine à 0,4 mg (d'un facteur 2 environ), alors que dans le cas des patients traités avec la cérivastatine à 0,8 mg, l'augmentation est approximativement d'un facteur 7. Une analyse en fonction de l'âge et du sexe a montré que le taux le plus élevé de CPK (> 5 x LNS) rapporté dans le groupe recevant une dose de 0,8 mg était observée chez les femmes âgées ( $\geq 65$  ans) ce qui pourrait révéler un groupe à risque potentiel.

L'incidence globale des effets indésirables montre une augmentation dose-dépendante dans les études à court terme. L'augmentation dose-dépendante est moins prononcée pour les études à long terme pour

lesquelles il n'y a pas de différence entre les doses de cérvastatine de 0,4 mg et 0,8 mg. Cela pourrait être dû au petit nombre d'études portant sur la dose la plus élevée. On observe un profil similaire pour les effets indésirables graves et les effets indésirables nécessitant une interruption du traitement.

L'incidence d'événements indésirables qui pourraient être révélateurs de lésions musculaires induites par le médicament (CPK augmentées, myalgies, douleurs dans les jambes, arthralgies) est plus élevée à une dose de 0,8 mg de cérvastatine qu'à des doses plus faibles de cérvastatine et supérieure à ce que l'on observe avec d'autres statines. A des doses de cérvastatine  $\leq 0,4$  mg, lorsque les patients sont traités à court terme, le pourcentage des patients présentant une élévation de la CPK  $>10 \times$  LSN est similaire à toutes les doses et comparable avec un placebo. Les résultats à long terme révèlent cependant une légère augmentation (d'un facteur 2 environ) associée à la cérvastatine à une dose de 0,4 mg par rapport à ce que l'on observe avec les doses plus faibles et avec d'autres statines. Dans le cas d'un traitement à long terme, l'incidence d'une CPK  $>10 \times$  LNS à une dose de cérvastatine de 0,8 mg est approximativement trois fois plus élevée que ce que l'on observe à une dose de cérvastatine de 0,4 mg et 7 fois plus élevée qu'avec les autres statines. Aucun cas de rhabdomyolyse n'a été signalé, tous groupes de traitement confondus. Cela est peu surprenant si l'on considère qu'il s'agit d'une population étroitement contrôlée et très sélectionnée.

### Données comparatives de sécurité provenant d'études publiées

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché a effectué une recherche bibliographique sur la sécurité des statines et des associations statine-fibrate. L'incidence de la rhabdomyolyse (confirmée et non confirmée), d'une élévation des ALAT/ASAT, d'effets indésirables justifiant l'interruption du traitement et d'effets indésirables graves (EIG) à des doses de cérvastatine de 0,4 mg et de 0,8 mg et à des doses équipotentes d'autres statines est présentée dans les tableaux 5 et 6.

Tableau 5: Incidence des rhabdomyolyses (confirmées (c) et non confirmées (u), des élévations des ASAT/ALAT, et d'effets indésirables graves (EIG) à une dose de cérvastatine de 0,4 mg et à une dose équipotente d'autres statines.

Dose (mg/jour)	Incidence (%)				
	Rhabdo (C)	Rhabdo (U)	ALAT/ASAT $>3 \times$ LSN	Interrupt due à des EI	EIG
Cérvastatine 0,4 mg	0,08	1,67	0,24	0,99	0,79
Atorvastatine 10 mg	0,04	0,52	0,24	2,05	0,76
Simvastatine 20 mg	0	2,08	0,41	0,78	0,20
Lovastatine 40 mg	0,04	1,24	0,65	9,81	5,35
Fluvastatine 80 mg	0	0,77	0	5,45	2,7
Pravastatine 40 mg	0	2,29	1,23	2,11	5,25

Table 6: Incidence des rhabdomyolyses (confirmées (c) et non confirmées (u), des élévations des ASAT/ALAT, et d'effets indésirables graves (EIG) à une dose de cérvastatine de 0,8 mg et à une dose équipotente d'autres statines.

Dose (mg/jour)	Incidence (%)				
	Rhabdo (C)	Rhabdo (U)	ALAT/ASAT $>3 \times$ xLSN	Interrupt due à des EI	EIG
Cérvastatine 0,8 mg	0,37	1,21	0,44	1,14	0,57
Atorvastatine 20 mg	0	1,69	0,22	0,90	1,41
Simvastatine 40 mg	0,02	1,22	0,64	2,62	1,48
Lovastatine 80 mg	0,09	1,43	0,89	4,16	5,91
Pravastatine 80 mg*	0	0,62	1,0	1,0	0

\*Non autorisé dans l'UE

Ces données suggèrent que, dans les études publiées, l'incidence des rhabdomyolyses confirmées à des doses de cérivastatine de 0,4 mg et 0,8 mg est supérieure à ce que l'on observe avec d'autres statines. Il n'en est cependant pas de même pour l'incidence des cas non confirmés, qui est globalement comparable avec les autres statines. En ce qui concerne l'association statine-fibrate, ces données ne suggèrent aucune incidence augmentée des cas de rhabdomyolyses (confirmées ou non confirmées) quelle que soit la statine ou le fibrate utilisés en association.

L'incidence des effets indésirables graves à une dose de cérivastatine de 0,4 mg est comparable à ce que l'on observe avec l'atorvastatine, mais légèrement plus élevée que ce que l'on observe avec la simvastatine et considérablement inférieure à ce que l'on observe avec la lovastatine à des doses équipotentes. Cependant à une dose de cérivastatine de 0,8 mg, l'incidence est inférieure à ce que l'on observe avec les autres statines, mais les données sont très limitées.

Aucun décès n'a été signalé parmi les patients traités par la cérivastatine. Par comparaison, le nombre de décès signalés était de 113 (1,4%), 106 (0,6%) et 5 (0,05%) chez les patients traités avec la lovastatine, la simvastatine et l'atorvastatine, respectivement.

L'ensemble de ces résultats suggèrent que l'incidence des rhabdomyolyses confirmées, mais pas des rhabdomyolyses non confirmées, est plus élevée avec la cérivastatine qu'avec les autres statines. Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché remarque que la suspicion de rhabdomyolyse (confirmée et non confirmée) est le pire scénario. Cependant la myalgie, qui est un symptôme fréquemment signalé, a été classée en tant que rhabdomyolyse non confirmée, à moins qu'elle ne soit accompagnée d'une CPK >10xLSN, d'indicateurs d'une insuffisance rénale, ou qu'elle ne nécessite une hospitalisation. Cela a pour conséquence de diluer toute incidence accrue de rhabdomyolyse non confirmée associée à la cérivastatine. C'est pourquoi le paramètre de comparaison le plus approprié est la rhabdomyolyse confirmée. Il faut noter que ces suppositions reposent sur un très petit nombre de cas.

## Données postérieures à la mise sur le marché

### Données concernant l'exposition

Le tableau 7 montre l'utilisation des statines d'après les chiffres de ventes dans le monde de l'IMS (avec une répartition selon l'exposition des patients à la cérivastatine depuis son lancement jusqu'au 31 juillet 2001.)

Tableau 7: Usage des statines d'après les chiffres de vente de l'IMS dans le monde

		Patients-années
<b>Cérivastatine</b>	0,1 mg	450 238
	0,2 mg	1 328 022
	0,3 mg	1 422 033
	0,4 mg	321 081
	0,8 mg	859
	Toutes doses	3 950 000
Prévastatine		46 800 000
Simvastatine		45 400 000
Atorvastatine		22 600 000
Lovastatine		20 900 000
Fluvastatine		8 600 000

Une répartition des chiffres de ventes de la cérivastatine par âge et par sexe est disponible pour les États-Unis. Cette analyse montre que 47% des patients traités avec la cérivastatine étaient des femmes, parmi lesquelles 56% étaient âgées de plus de 65 ans. Comme la cérivastatine, la lovastatine est couramment prescrite chez les femmes âgées. Un examen des données de l'IMS a révélé que la fréquence de co-prescription de cérivastatine en association avec le gemfibrozil est similaire à celle

d'autres statines. La co-prescription de cérivastatine et de gemfibrozil est toutefois approximativement 8 fois plus élevée aux États-Unis (1,5%) qu'en Europe (0,03%, à l'exclusion du Royaume-Uni), et 15 fois plus élevée qu'au Royaume-Uni (0,01%). Le profil est similaire pour les autres statines.

### Rapports spontanés

A la date du 8 août 2001, les services internationaux de pharmacovigilance de Bayer avaient reçu un nombre total de 5 667 rapports faisant état de 11 637 suspicions de effets indésirables associées à l'utilisation de la cérivastatine. La majorité d'effets signalés (78%) concernaient les systèmes organes COSTART suivants – appareil musculosquelettique (3 417; 29%), organisme dans son ensemble (1 814; 16%), appareil digestif (1 663; 14%), appareil métabolique et nutritionnel (1 354; 12%), système nerveux (914; 8%) et appareil urogénital (768; 7%). 55% des effets indésirables graves concernaient les systèmes musculosquelettique, urogénital, métabolique et nutritionnel et reflètent les rapports de rhabdomyolyse.

### Rhabdomyolyse

1302 (23%) cas de rhabdomyolyses confirmés et 1603 (28%) cas de rhabdomyolyses non confirmés ont été signalés. La « suspicion » de rhabdomyolyse représente par conséquent 51% de la totalité des rapports spontanés.

Dans le cas d'une monothérapie, le nombre de cas de rhabdomyolyse associés à des doses quotidiennes de 0,1 mg, 0,2 mg et 0,3 mg signalés représentent entre 0 et 7,6 rapports pour 100 000 patients-années dans toutes les régions. Le taux de cas signalés associés à la dose quotidienne de 0,4 mg est compris entre 11,9 et 12,8 et à la dose quotidienne de 0,8 mg il est de 113 à 816 cas signalés pour 100 000 patients-années. Il faut noter que le chiffre est considérablement plus élevé pour une dose de 0,4 mg que pour des doses inférieures.

Lorsque l'on a utilisé la cérivastatine de manière concomitante avec des fibrates (essentiellement le gemfibrozil), le nombre de cas signalés était considérablement plus élevé à des doses croissantes en fonction de la région d'où proviennent les rapports. Avec une utilisation simultanée de fibrates, le nombre de cas signalés à des doses quotidiennes de 0,1 mg, 0,2 mg et 0,3 mg était compris entre 0 et 519 rapports pour 100 000 patients-années toutes régions confondues. Le nombre de cas signalés pour une dose quotidienne de 0,4 mg se situait dans un intervalle de 694 à 5 510 et pour une dose quotidienne de 0,8 mg, de 3 095 à 9 715 rapports pour 100 000 patients-années.

Une recherche dans la base de données du système de notification des effets indésirables (Adverse Event Reporting System (AERS)) de la FDA a révélé 6 489 cas de rhabdomyolyse signalés avant la fin de l'année 2000, quelle que soit la statine utilisée, à l'échelle mondiale. Le tableau 8 montre le taux brut de cas signalés pour 100 000 patients-années en utilisant l'exposition fondée sur les données de l'IMS concernant les ventes. Le nombre de cas de rhabdomyolyse confirmée ou suspectée associée à une monothérapie par la cérivastatine est supérieur à ce que l'on observe avec les autres statines. L'atorvastatine et la simvastatine sont considérées comme les statines appropriées pour effectuer la comparaison avec la cérivastatine en raison de l'ampleur de leur utilisation et parce que ce sont, hormis la cérivastatine, les statines les plus récemment mises sur le marché.

Tableau 8: Taux brut de cas de rhabdomyolyse associée aux statines signalés pour 10<sup>5</sup> patients-années d'après les données de l'IMS concernant les ventes

	Cas confirmés		Cas suspectés (confirmés + non confirmés)	
	monothérapie	gemfibrozil concomitant	Monothérapie	gemfibrozil concomitant
Atorvastatine	1	5	4	12
Cérivastatine	5	911	14	2229
Fluvastatine	0,3	3	2	6
Lovastatine	0,8	25	8	86
Pravastatine	0,3	3	1	10
Simvastatine	0,7	23	3	41

Les taux rapportés de rhabdomyolyse confirmés aux États-Unis sont jusqu'à 12 fois plus élevés qu'en Europe et au Japon.

La base de données de l'OMS contient 546 rapports de cas de rhabdomyolyse associée à l'utilisation de cérivastatine. Le taux de rhabdomyolyse associée à la cérivastatine signalés est plus élevé qu'avec les autres statines et, contrairement aux prévisions, a augmenté avec le temps. Les données de l'IMS provenant de 16 pays majeurs montrent que la co-prescription de gemfibrozil et de cérivastatine représente entre 0,03% et 1,5% des prescriptions. Sur les 546 cas de rhabdomyolyse associée à la cérivastatine signalés, 302 (55%) concernaient des patients traités de manière concomitante avec du gemfibrozil. La disproportion entre le taux de cas signalés associés à un traitement par une association de médicaments et la proportion des prescriptions suggère une forte interaction entre les deux médicaments aboutissant à un risque accru de rhabdomyolyse. L'interaction entre la cérivastatine et le gemfibrozil semble également responsable d'un risque accru d'insuffisance rénale, de myosite, de myopathie et de décès.

Les données concernant l'utilisation de gemfibrozil en association avec d'autres statines suggèrent également un risque accru bien que la disproportion entre le taux de cas signalés associés à un traitement par une association de médicaments et la proportion des prescriptions soit très inférieure à ce que l'on observe avec la cérivastatine.

On observe un risque disproportionné similaire lorsque le clopidogrel est prescrit de manière concomitante. La co-prescription est estimée à 0,25% des prescriptions. Sur les 45 rapports de réactions indésirables où les deux médicaments étaient administrés de manière concomitante, 20 (44%) étaient des cas de rhabdomyolyse.

#### Cas à issue fatale

Le taux de mortalité en cas de rhabdomyolyse confirmée était de 7,6%. Depuis la mise sur le marché jusqu'à la fin du mois de septembre 2001, quatre-vingt dix neuf cas à issue fatale ont été signalés à Bayer. La majorité d'entre eux se sont produits aux États-Unis (62,63%), 21 cas (21,2%) ont été signalés dans l'UE et les autres au Japon et dans le reste du monde. La majorité des cas à issue fatale ont été signalés en 2001 (70,51%). Malgré les contre-indications introduites aux États-Unis en 1999, les médecins ont continué à prescrire le gemfibrozil en association avec la cérivastatine.

Le décès était probablement attribuable à la rhabdomyolyse dans 52% des cas, était peut-être attribuable dans 33,7% des cas et ne l'était pas dans 14,3% des cas (pas de relation temporelle, autres étiologies.) Il n'y avait pas de différence entre les sexes et l'âge moyen était de 70,9 ans. Dans 36,4% des cas à issue fatale, les patients étaient traités de manière concomitante avec du gemfibrozil et 17,7% recevaient du clopidogrel. Il faut noter que la principale cause des décès associés à la cérivastatine était une rhabdomyolyse, alors que pour les autres statines, il s'agissait d'une insuffisance hépatique. Le taux de cas rapportés d'insuffisance hépatique associée à la cérivastatine était 2 à 6 fois plus bas qu'avec les autres statines. La cérivastatine est associée à un taux plus élevé de cas de rhabdomyolyse à issue fatale signalés que l'atorvastatine et l'utilisation de la cérivastatine en association avec le gemfibrozil augmente le taux de cas de rhabdomyolyse à issue fatale signalés à des doses plus faibles de cérivastatine.

#### **Études postérieures à la mise sur le marché**

Entre 1998 et 1999, plusieurs enquêtes d'observation postérieure à la mise sur le marché (OPM) ont été effectuées en Allemagne. Un total de 43 366 patients hypercholestérolémiques, d'un âge moyen de 59 ans, ont été traités avec la cérivastatine. La période d'observation médiane était de 10 semaines. La dose initiale était de 0,1 mg/jour (15%), 0,2 mg/jour (56,7%) et 0,3 mg/jour (26,3%), avec des sur- et sous- dosages entre ces doses. Trente deux pour cent des patients avaient été traités au préalable par une médication hypolipémiante, qui, dans 15% des cas, était une statine.

Cent soixante-douze de ces patients (0,4%) ont présenté au moins un effet indésirable indicatif d'une myopathie (CPK augmentée, myopathie, myosite, myalgies, myasthénie, arthralgies). Aucun cas de

rhabdomyolyse n'a été observé. La fréquence de ces effets indésirables ne semble pas être dose-dépendante. Pour les patients traités au préalable avec une statine, l'incidence de ces EI était deux fois plus élevée que dans les autres groupes (0,76% versus 0,35%). L'incidence de ces EI était également plus élevée chez les patients prenant des médicaments hypolipémiants par rapport à ceux qui n'en prenaient pas (0,58% versus 0,39%).

Dans une autre étude OPM réalisée en Allemagne, 8 500 patients atteints d'hypercholestérolémie (4 535), d'hyperlipidémie (3 254) ou d'hypertriglycéridémie (553) ont reçu de la cériavastatine à la dose de 0,4 mg pendant, en moyenne, 51 jours (médiane 41 jours). Soixante-six (0,77%) patients ont présenté des EI, dont 18 étaient graves. La moitié de ces effets indésirables graves concernaient la SOC (System Organ Class) cardiovasculaire. Des effets indésirables qui pourraient être révélateurs d'une myopathie, notamment CPK augmentée (1), myasthénie (2), myalgies (1) et arthralgies (1) ont été signalés, mais aucun n'était grave.

### Etude CORE

L'étude ouverte d'évaluation du risque associé à la cériavastatine (Cériavastatine Open Label Risk Evaluation ou CORE) effectuée en Allemagne, étudiait l'efficacité, la sécurité et la tolérance d'un traitement de 8 semaines par la cériavastatine à la dose de 0,4 mg chez 1 345 patients hypercholestérolémiques. Un total de 210 (15,6%) patients ont présenté des effets indésirables. Ces derniers concernaient en majorité (64%) l'organisme dans son ensemble, le système cardiovasculaire et le système digestif. On a noté 15 (1,1%) cas de CPK augmentée et 10 cas de myalgies/myosite. Une élévation de enzymes hépatiques a été signalée chez 10 patients (0,8%). Un total de 34 (2,5%) patients sont sortis de l'étude en raison d'effets indésirables. Chez 8 (24%) de ces patients, les effets indésirables concernaient le système musculosquelettique, le système métabolique et nutritionnel. On a observé 3 cas de CPK augmentée, 4 cas de myalgies/myosite et 4 cas d'enzymes hépatiques élevées entraînant une sortie d'étude. Un total de 47 (3,5%) patients ont présenté des effets indésirables graves. Chez 21 (45%) de ces patients, les effets indésirables concernaient le système cardiovasculaire. On a observé un cas de CPK augmentée et 2 cas de myalgies/myosite. Des enzymes hépatiques élevées ont été signalées chez deux patients.

## **Etudes pharmacoépidémiologiques**

### Pacificare

Plusieurs études pharmacoépidémiologiques ont été effectuées à l'aide de la banque de données de rapports de cas Pacificare. Dans la première étude, les patients ont été suivis pendant 180 jours après la prescription type d'une statine afin d'identifier tous les cas de myopathie qui répondaient à la définition de cas. La myopathie devait également s'être déclarée dans les 30 jours suivant la prescription de statine et les patients devaient avoir interrompu leur traitement ou avoir changé de statine après le diagnostic.

Dans l'étude 1, parmi une cohorte de 133 454 sujets d'étude, 394 cas de myopathie répondaient à la définition de l'étude. Le tableau 9 donne les risques bruts absolus associés à la dernière statine avant le diagnostic et les Odds Ratios (indices de risque) ajustés pour la myopathie associée à la dernière statine (avec ou sans gemfibrozil) comparés à ceux observés avec un groupe cériavastatine non simultané. Les taux bruts absolus étaient similaires dans toute la classe. Les Odds Ratios ajustés pour la myopathie associée à la dernière statine (avec ou sans gemfibrozil) par comparaison à la cériavastatine non simultanée n'étaient pas significatifs. La plupart des cas de myopathie n'étaient pas graves.

L'analyse de régression logistique du risque de myopathie liée à la coprescription cériavastatine – gemfibrozil, versus cériavastatine seul (en procédant à un ajustement en fonction de l'âge, du sexe, du diabète, du changement de traitement et de la dose) a montré un odds ratio ajusté de 25,5 avec un intervalle de confiance à 95% de 12,9 à 50,3. Il a été signalé que l'association d'autres statines au gemfibrozil ne présente pas de risque accru de myopathie par comparaison à une monothérapie.

Tableau 9: Résultats de l'étude 1

Dernière statine avant le diagnostic du cas	Risque absolu de myopathie en % (Nb. patients exposés)	Odds Ratios ajustés* pour la myopathie associée à la dernière statine (avec ou sans gemfibrozil) comparée avec la cérvastatine non simultanée
Simvastatine	0,2% (5 279)	0,8 (0,4-1,7)
Cérvastatine	0,3% (12 340)	Référence
Fluvastatine	0,3% (31 941)	1,3 (0,8-2,0)
Atorvastatine	0,4% (29 916)	1,6 (1,0-2,5)
Lovastatine	0,3% (809)	1,0 (0,2-4,3)
Pravastatine	0,2% (53 169)	1,1 (0,7-1,8)

\* Ajustement en fonction de l'âge, du sexe, du diabète, du changement de statine et de la dose

L'étude 2 consistait en une extension de la première étude et couvrait les mêmes périodes de temps, si ce n'est qu'elle a été prolongée pendant encore 18 mois. Les résultats suggéraient que la cérvastatine était associée au risque de myopathie le plus faible alors que la fluvastatine était associée au risque le plus élevé. Une explication possible du risque accru de myopathie associée à la fluvastatine tenait à une utilisation plus importante d'érythromycine et d'antifongiques de type azole dans ce groupe.

L'étude 3 concernait les problèmes de mortalité, d'hospitalisations associées à une myopathie et la question des échecs de diagnostic de la rhabdomyolyse. Les résultats préliminaires suggéraient que le risque global de myopathie était de 0,4% et que la fréquence des hospitalisations pour une myopathie associée à l'utilisation d'une monothérapie par la cérvastatine n'était pas accrue par rapport aux autres statines. On a observé une augmentation d'un facteur 8 du risque de myopathie quand la cérvastatine et le gemfibrozil étaient administrés de manière concomitante par rapport à une monothérapie.

La totalité de ces études utilisaient, à des degrés variables, la même population de patients et ne peuvent par conséquent être considérées comme indépendantes.

#### Base de données GPRD

L'étude était basée sur une cohorte de patients pour lesquels une hyperlipidémie venait d'être diagnostiquée et/ou auxquels un agent hypolipémiant avait été prescrit. Tous les cas d'insuffisance rénale, de myotoxicité, d'insuffisance hépatique fulminante acquise ou de décès en pratique de ville ont été identifiés.

La cohorte comprenait 68 374 patients faisant l'objet d'un premier diagnostic d'hyperlipidémie. Parmi ces sujets, 23 707 n'ont reçu aucun traitement pendant un certain temps pendant la période de suivi, 23 343 ont reçu des statines, 2283 ont reçu des fibrates et 900 ont reçu des prescriptions associant statine et fibrate. Deux mille cinquante trois patients ont présenté des symptômes musculaires, aucun patient n'avait un taux de créatine kinase supérieur à 1000U/l.

Seize cas ont été considérés comme cas possibles ou probables d'insuffisance rénale acquise. Dans le groupe sous statine, l'incidence globale était de 1,6 pour 10 000 patients-années et l'incidence était de 0 pour 10 000 patients-années dans le groupe sous cérvastatine. Dans le groupe sous traitement simultané par une statine et un fibrate, l'incidence était de 27,2 pour 10 000 patients-années. Aucun cas d'insuffisance hépatique fulgurante n'a été détecté pendant la période de suivi.

Un nombre total de 992 décès, toutes causes confondues, a été signalé. Les taux bruts de mortalité étaient de 8,3 pour 1000 personnes-années pour la cérvastatine, de 7,9 pour l'atorvastatine, de 10 pour la simvastatine, de 10,8 pour la pravastatine et de 11,9 pour la fluvastatine, par rapport à 6,3 pour les fibrates, et 4,2 dans le groupe non traité.

#### Mediplus

Cette base de données du Royaume-Uni a été analysée pour rechercher les premiers cas diagnostiqués de myopathie, de myosite ou d'insuffisance rénale consécutive à la prescription d'une quelconque statine. L'analyse a été répétée pour les patients dont la statine n'a pas été modifiée. Il semblait y avoir

une petite différence entre les statines en ce qui concerne les risques bruts absolus de myopathie/insuffisance rénale.

### **Données supplémentaires**

L'examen des données originales fournies par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché a soulevé plusieurs questions pour lesquelles le CPMP avait besoin d'informations complémentaires. A la suite de cela, le CPMP a adopté une liste de questions en suspens en décembre 2001.

### **Interaction entre cérvastatine et clopidogrel**

#### Etudes in vitro

Une étude de l'interaction pharmacocinétique possible entre clopidogrel et cérvastatine a été réalisée sur des microsomes de foie humain. Les résultats suggèrent qu'aucune interaction pharmacocinétique n'est due à l'inhibition du métabolisme de la cérvastatine médiée par le CYP450.

#### Résultats des études cliniques

L'étude PRINCESS était conçue pour déterminer si un traitement aigu précoce par la cérvastatine après un infarctus du myocarde réduisait l'incidence de la morbidité et de la mortalité cardiovasculaire. Les patients étaient randomisés soit dans le groupe recevant 0,4 mg de cérvastatine soit dans le groupe placebo, le dosage optimal étant de 0,8 mg. Cette étude a été interrompue à la suite de la suspension de la mise sur le marché et de la distribution de la cérvastatine.

Au moment de l'arrêt de l'étude, 3 617 patients avaient été tirés au sort, parmi lesquels 19 présentaient des augmentations de CPK >10xLNS. Quatorze patients étaient atteints d'une rhabdomyolyse confirmée. Sur un échantillon de 1000 patients, 25% des patients recevaient du clopidogrel par rapport à 71% des patients qui ont développé une rhabdomyolyse.

Les concentrations plasmatiques de cérvastatine ont été mesurées chez 10 des 14 patients qui ont développé une rhabdomyolyse. Neuf patients sur dix présentaient des concentrations plasmatiques supérieures à celles attendues (1,0 µg/l) 12 heures ou plus après l'administration, sept d'entre eux prenaient du clopidogrel de manière concomitante. Les concentrations de cérvastatine étaient comprises entre 0,8 et 15,3 µg/l. Deux patients qui n'étaient pas sous traitement concomitant par clopidogrel avaient des concentrations de 1,9 µg/l et 9,6 µg/l, et un patient sous traitement concomitant par clopidogrel avait une concentration de 0,8 µg/l.

L'analyse des concentrations plasmatiques réelles de cérvastatine a été étendue à des patients randomisés qui recevaient (n=17) ou non (n=23) du clopidogrel en traitement concomitant. Ces résultats suggèrent une tendance dans le sens de concentrations plasmatiques de cérvastatine plus élevées chez des patients qui reçoivent un traitement concomitant par du clopidogrel que chez ceux qui ne reçoivent pas de clopidogrel de manière concomitante, cependant, l'échantillon des deux groupes était de petite taille.

#### Données des rapports spontanés

Une nouvelle analyse des données concernant les déclarations spontanées auprès du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché effectués avant le 30 septembre 2001 a mis à jour 1579 cas confirmés de rhabdomyolyse parmi les 7 620 cas signalés. Le gemfibrozil et d'autres fibrates avaient été co-prescrits dans 576 (36,5%) cas et le clopidogrel dans 246 (15,6%) cas. Dans six cas, les patients ont reçu une coprescription de gemfibrozil et de clopidogrel. La majorité (85%) des cas de rhabdomyolyse signalés associés à une utilisation concomitante de clopidogrel concernaient des patients recevant 0,4 ou 0,8 mg de cérvastatine. Dix-sept cas ont abouti à une issue fatale (17,2% de la totalité des cas à issue fatale).

Tableau 10: Rapports de cas de rhabdomyolyse et taux de cas signalés pour 100 000 patient-années dans le monde à la date du 08.08.01 (données concernant l'exposition fournies par l'IMS)

Dose	Gemfibrozil		Clopidogrel		Monothérapie	
	Nb de cas	Taux	Nb de cas	Taux	Nb de cas	Taux
0,1 mg	4	568,4	0	-	7	1,3
0,15 mg	0	-	0	-	48	4,7
0,2 mg	18	375,9	4	9,1	14	0,8
0,3 mg	58	408,0	12	22,5	107	4,5
0,4 mg	214	873,5	81	264,7	176	8,8
0,8 mg	99	3226,8	88	3405,6	162	78,5
Inconnu/autre	89		15		87	
Total	482	1019,5	200	139,0	601	7,7

Le tableau 10 montre le nombre de cas et le taux de cas signalés (basés sur les données de l'IMS) de rhabdomyolyse associée à une monothérapie<sup>1</sup> et à une prescription concomitante de gemfibrozil ou de clopidogrel.

On observe une augmentation du taux de cas de rhabdomyolyse signalés quand la cérvastatine est prescrite à des doses de 0,4 mg ou plus associé au clopidogrel comparé à un traitement par cérvastatine seul. A une dose de cérvastatine de 0,8 mg, les taux de cas signalés étaient similaires à ce que l'on observe à cette dose avec un traitement concomitant par gemfibrozil.

Il existe de nombreux signes cliniques en faveur d'une interaction entre le clopidogrel et la cérvastatine aboutissant à une concentration plasmatique de cérvastatine augmentée et, de fait à un risque accru de rhabdomyolyse. D'après les données recueillies in vitro, le mécanisme de l'interaction ne semble pas dû à l'inhibition du métabolisme médié par le CYP450, mais le mécanisme exact reste inconnu. Aucune des interactions avec le gemfibrozil ou le clopidogrel n'était prévisible d'après le métabolisme de la cérvastatine. En raison de l'absence de mécanisme défini, il est difficile de prédire combien d'autres interactions possibles pourraient aboutir à un risque accru de rhabdomyolyse.

**Justification par le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché du fait que le risque de myopathie associé à la cérvastatine à des doses de 0,1 à 0,3 mg n'excède pas le risque associé à des doses équipotentes d'autres statines.**

Les données provenant de 8 804 patients participant à des études cliniques qui ont reçu de la cérvastatine à une dose comprise entre 0,025 mg et 0,4 mg pendant 8 à 24 semaines suggèrent que le pourcentage de patients présentant des élévations du CPK  $\geq 10x$  LSN est similaire quelles que soient les doses et avec le placebo. Une exposition à long terme (> 24 semaines) montre une légère augmentation pour la cérvastatine à une dose de 0,4 mg par rapport à ce que l'on observe avec des doses plus faibles ou avec d'autres statines. Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché a argumenté que la rhabdomyolyse se manifeste le plus souvent au cours des 6 à 12 premières semaines de traitement et que les données à court terme sont donc plus pertinentes.

Les données issues des essais cliniques publiés suggèrent que le risque de rhabdomyolyse non confirmée (y compris les cas où les CPK sont augmentées et ou des symptômes musculaires se produisent seuls) associé à la cérvastatine est similaire au risque associé à l'utilisation des autres statines.

<sup>1</sup> Monothérapie signifie utilisation sans traitement concomitant par fibrate ou clopidogrel

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché a fourni une mise à jour des données relatives aux rapports spontanés provenant de la base de données AERS de la FDA qui incluait les cas signalés avant le 7 août 2001 (les données précédentes s'arrêtaient le 31 décembre 2000). Le tableau 11 montre les taux de cas signalés pour 100 000 patients-années.

Tableau 11: Taux de cas de rhabdomyolyse confirmée associée à une monothérapie par statines à doses équipotentes signalés à la FDA pour 100 000 patients-années

	Cérvastatine			Atorvastatine		Fluvastatine	Lovastatine		Pravastatine		Simvastatine		
	0,2	0,4	0,8	10 (0,4)	20 (0,8)	40 (0,2)	20 (0,2)	40 (0,4)	20 (0,2)	40 (0,4)	10 (0,2)	20 (0,4)	40 (0,8)
Dose en mg (dose de cérvastatine équipotente)													
Nombre de cas	2	42	34	44	15	2	42	25	29	7	27	53	32
Taux de cas signalés	3,3	5,5	46	0,4	0,3	0,1	0,4	1,5	0,5	0,4	0,5	0,9	1,3

Les taux signalés de cas de rhabdomyolyse confirmée associée à un traitement en monothérapie avec des doses de 0,2 mg à 0,8 mg de cérvastatine (gamme de 3,3 à 46 cas pour 100 000 patients-années) sont supérieurs à ce que l'on observe avec n'importe quelle autre statine (gamme de 0,1 à 1,5 cas pour 100 000 patients-années). Les taux de cas associés à une monothérapie par la cérvastatine à des doses de 0,2 mg et 0,4 mg signalés sont de 6 à 12 fois supérieurs à ce que l'on observe pour des doses équipotentes de simvastatine et d'atorvastatine, respectivement. Les taux de cas signalés lorsque la cérvastatine est utilisée en association avec le gemfibrozil à des doses de 0,4 mg et 0,8 mg sont de 56 à 1095 fois supérieurs à ce que l'on observe avec des doses équipotentes de simvastatine et d'atorvastatine.

Les données concernant des patients recevant simultanément la cérvastatine et le clopidogrel indiquent une augmentation du taux de cas de rhabdomyolyse confirmée signalés. Dans tous les pays, à l'exception des États-Unis, le nombre total de cas de rhabdomyolyse confirmée était de 16 en ce qui concerne l'utilisation d'une association cérvastatine-clopidogrel (taux de cas signalés : 24 cas pour 100 000 patients-années), dont 4 ont eu une issue fatale (taux de cas signalés : 6 cas pour 100 000 patients-années). Aucun cas de rhabdomyolyse confirmée associée à une co-administration de clopidogrel n'a été signalé avec les autres statines, à l'exception de la simvastatine : 3 cas (taux de cas signalés : 0,4 cas pour 100 000 patients-années), mais aucun à issue fatale.

Aux États-Unis, le nombre total de cas de rhabdomyolyse confirmée associée à l'utilisation combinée de cérvastatine-clopidogrel était de 49 (taux de cas signalés : 279 cas pour 100 000 patients-années), parmi lesquels 8 ont eu une issue fatale (taux de cas signalés : 45,5 cas pour 100 000 patients-années). Pour la simvastatine, 4 cas ont été signalés (taux de cas signalés : 1,2 cas pour 100 000 patients-années), dont un a eu une issue fatale. Pour la pravastatine, 1 cas a été signalé (taux de cas signalés : 0,4 pour 100 000 patients-années), mais aucun décès.

Les cas de rhabdomyolyse à issue fatale associée aux différentes statines signalés à la FDA avant la date du 26 juin 2001 sont résumés dans le tableau 12, récemment publié dans le New England Journal of Medicine.

Tableau 12: Cas de rhabdomyolyse à issue fatale signalés pour toutes statines dispensées aux États-Unis depuis le lancement de ces médicaments

	Cérvastatine	Atorvastatine	Fluvastatine	Lovastatine	Pravastatine	Simvastatine	Total
Date de l'approbation	06.26.97	12.17.96	12.31.93	08.31.87	10.31.91	12.23.91	

Cas mortels rapportés de rhabdomyolyse avec l'issue fatale	31	6	0	19	3	14	73
Taux de rapports (pour 1 million de prescriptions)	3,16	0,04	0	0,19	0,04	0,12	0,15

La rhabdomyolyse à issue fatale est un événement rare parmi les utilisateurs de statines, les taux de cas signalés étant bien inférieurs à un décès par million de prescriptions en ce qui concerne la plupart des statines. Le taux de rhabdomyolyse à issue fatale associée à un traitement par la cérvastatine est toutefois 16 à 80 fois plus élevé que les taux observés pour les autres statines. Après exclusion des cas dans lesquels du gemfibrozil était co-administré, le taux de cas de rhabdomyolyse à issue fatale signalés est de 1,9 par million de prescriptions, soit 10 à 50 fois plus élevé que les taux associés aux autres statines. Le nombre de cas à issue fatale sans co-médication par le clopidogrel n'est pas présenté dans cet article.

## Etudes pharmacoépidémiologiques

### ETUDE DE L'US PACIFIC HEALTHCARE

Un rapport final de l'étude de la 3<sup>rd</sup> PacifiCare/Prescription Solutions a été reçu. Le rapport préliminaire était inclus dans la soumission initiale du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché. La principale différence entre le rapport final et le rapport de l'étude préliminaire tient à la définition de l'insuffisance rénale incluse dans la définition de cas. Alors que tous les cas d'insuffisance rénale étaient inclus dans le rapport préliminaire, cette fois-ci la définition de cas était plus restrictive ce qui fait que le nombre de cas était légèrement plus faible. Le rapport contient des détails complémentaires sur la co-morbidité, les co-médications, les décès, les réactions hépatiques et la mortalité. Les résultats étaient toutefois globalement tout à fait en accord avec les rapports précédents. Une coprescription de gemfibrozil concernait 3,2% de la cohorte.

Le risque non ajusté de myopathie allait de 0,59% avec la lovastatine à 0,27% avec la pravastatine. Le risque associé à la cérvastatine était de 0,54%. L'odds ratio ajusté pour la myopathie associée à un traitement concomitant de cérvastatine et de gemfibrozil par comparaison à la pravastatine était de 10,5 (IC à 95% : 4,2 à 26,2). Aucune des autres statines n'élevait significativement l'odds ratio par rapport à la pravastatine utilisée en coprescription. L'odds ratio ajusté pour la myopathie associée à une monothérapie par la cérvastatine comparé à la pravastatine était de 1,4 (IC à 95% : 1,09 à 1,74). La fluvastatine et l'atorvastatine présentaient des odds ratios augmentés de la même manière par comparaison à la pravastatine utilisée en monothérapie.

Parmi les cas de myopathie, 6,2% des patients étaient hospitalisés : la plus grande partie des patients hospitalisés chez lesquels ce diagnostic a été effectué (42%) prenaient de la cérvastatine et étaient davantage susceptibles de recevoir un traitement simultané par le gemfibrozil que les patients hospitalisés pour une myopathie et prenant d'autres statines. Parmi les patients atteints d'une myopathie associée à la cérvastatine, 61% prenaient une dose  $\leq 0,4$  mg, 1% étant passé d'une dose cumulée faible à une dose cumulée élevée, et 37% sont passés d'une autre statine à une faible dose de cérvastatine. On n'a noté aucune différence entre les taux de mortalité observés et attendus entre les différentes statines.

### GPRD

Le rapport de l'étude préliminaire a été soumis en tant qu'élément de la réponse initiale du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché. Le rapport final de l'étude incluait des patients supplémentaires et une augmentation du nombre de personnes-années disponibles pour l'analyse.

Le taux d'incidence globale d'une insuffisance rénale aiguë acquise en pratique de ville dans tous les cas était de 1,4 pour 10 000. Le taux d'incidence d'une insuffisance rénale aiguë n'était pas statistiquement différent entre les différentes statines. Seul un cas d'insuffisance rénale aiguë a été imputé à une lésion par écrasement associée aux symptômes clinique de la rhabdomyolyse. Le taux

d'incidence de la rhabdomyolyse acquise en pratique de ville était de 2,9 par million de personnes-années. Aucun cas d'insuffisance hépatique foudroyante n'a été décelé pendant la période de suivi dans la population d'étude.

Au total, 2 826 décès, toutes causes confondues, sont survenus. Les taux de mortalité bruts étaient de 11,9 pour 1000 personnes-années pour la simvastatine, de 12,2 pour la cérivastatine, 11,0 pour l'atorvastatine, 10,8 pour la pravastatine, et 12,1 pour la fluvastatine, par rapport à 7,9 pour les fibrates, 5,5 dans le groupe non traité et 17,5 pendant la période de non-compliance des patients traités à un certain point avec des agents hypolipémiants. L'analyse de mortalité a été limitée en raison d'un manque de contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire comme le tabac, le diabète et l'hypertension.

En conclusion, cette étude n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre le risque d'insuffisance rénale acquise en pratique de ville ou de mortalité toutes causes confondues associé à la cérivastatine et à la simvastatine. Aucune rhabdomyolyse associée à une statine n'a été identifiée. Cependant, étant donné la petite taille de la population exposée à la cérivastatine (3 309 patients) et aux statines d'une manière générale, on ne peut tirer aucune conclusion de cette étude sur la myotoxicité grave dose-dépendante ou sur une comparaison de la myotoxicité entre les différentes statines.

## **DISCUSSION**

Les réactions indésirables les plus courantes associées aux statines sont des réactions bénignes comme des désordres intestinaux, des maux de tête, des myalgies, des troubles du SNC et des troubles du sommeil. L'hépatotoxicité et les myopathies sont les réactions indésirables les plus importantes sur le plan clinique. Le profil de sécurité de la cérivastatine, à l'exception du risque de myopathie, semble être similaire à celui des autres statines. Des données comparatives d'analyses cliniques publiées suggèrent que le risque d'effets secondaires graves et hépatiques pourrait être plus faible avec la cérivastatine.

Les données de l'analyse globale des études cliniques portant sur la cérivastatine montrent que l'incidence des effets indésirables révélateurs d'une lésion musculaire, y compris une CPK  $\geq 10$ x LSN, augmente en fonction de la dose. Pour une dose de 0,8 mg de cérivastatine, l'incidence d'une CPK  $>10$ x LSN est 3 fois plus élevée que celle que l'on observe avec la cérivastatine à une dose de 0,4 mg (2,0% versus 0,6%) et 6 fois plus élevée que celle que l'on observe avec d'autres statines (2,0 versus 0,35%).

Un examen des données de sécurité concernant les statines issues de toutes les études publiées suggère que le traitement par la cérivastatine est associé à un risque accru de rhabdomyolyse par rapport aux doses équipotentes d'autres statines. Cela semble particulièrement marqué avec la formulation à 0,8 mg, pour laquelle l'incidence de la rhabdomyolyse est entre 4 et 10 fois plus élevée qu'avec les autres statines, bien que l'incidence d'une rhabdomyolyse associée à la cérivastatine à une dose de 0,4 mg soit 2 fois plus élevée qu'avec les autres statines. Le point de vue du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché selon lequel, comme le nombre de cas de rhabdomyolyse signalés pendant les études cliniques est très faible, l'incidence plus élevée observée avec la cérivastatine par comparaison aux autres statines doit être interprétée avec prudence, est accepté. Cependant, en raison de la taille des études et de la population de patients (étroitement sélectionnée et soigneusement contrôlée), ce petit nombre de cas n'est pas inattendu.

Les données mises à jour issues de la base de données de la FDA suggèrent que les taux de cas de rhabdomyolyse confirmée associée à une monothérapie par 0,2 mg à 0,8 mg de cérivastatine signalés (de 3,3 à 46 cas pour 100 000 patients-années) sont plus élevés que ceux observés avec toute autre statine (de 0,1 à 1,5 cas pour 100 000 patients-années). Les taux de cas signalés associés aux monothérapies par des doses de 0,2 mg et 0,4 mg de cérivastatine sont de 6 à 12 fois plus élevés que ceux observés pour des doses équipotentes respectivement de simvastatine et d'atorvastatine.

Les taux de cas signalés pour la cérivastatine lorsqu'elle est utilisée en association avec le gemfibrozil à des doses de 0,4 mg et 0,8 mg sont de 56 à 1095 fois plus élevés que ce que l'on observe avec des doses équipotentes de simvastatine et d'atorvastatine. Les données concernant des patients recevant de manière concomitante de la cérivastatine et du clopidogrel révèlent un taux supérieur de cas de rhabdomyolyse confirmée signalés. Ces taux variaient de 24 à 279 pour 100 000 patients-années en fonction du pays. Pour la simvastatine, les taux comparables étaient de 0,4 à 1,2 pour 100 000 patients-années et pour la pravastatine de 0 à 0,4 pour 100 000 patients-années. Les taux de cas de rhabdomyolyse confirmée signalés aux États-Unis atteignent un chiffre douze fois plus élevé que dans les autres pays.

Les études pharmacoépidémiologiques réalisées aux États-Unis et au Royaume-Uni ne suggèrent pas un risque accru de myopathie avec la cérivastatine par rapport aux autres statines lorsqu'elle est utilisée sous forme de monothérapie. Cependant, la méthodologie soulève certaines inquiétudes qui rendent difficile la formulation de conclusions à propos du risque relatif entre les statines. Les études réalisées aux États-Unis confirment un risque accru de myopathie quand la cérivastatine est utilisée en association avec le gemfibrozil.

Les données fournies par l'étude PRINCESS et les rapports spontanés suggèrent fortement que le risque de rhabdomyolyse est augmenté lorsque la cérivastatine et le clopidogrel sont administrés de manière concomitante, et que ce risque accru est probablement dû à une interaction entre ces deux substances. Bien qu'aucune étude formelle sur des volontaires sains n'ait été effectuée pour confirmer une interaction pharmacocinétique, il n'y a actuellement aucune raison de penser qu'il s'agirait d'une interaction pharmacodynamique. De plus, le mécanisme qui permettrait à cette interaction éventuelle de se produire est toujours inconnu.

Il est clair que les interactions entre la cérivastatine et le gemfibrozil ou le clopidogrel n'auraient pas pu être prédites sur la base des connaissances actuelles concernant leur métabolisme. Malgré l'annulation des autorisations concernant la cérivastatine, l'absence de mécanismes définitifs expliquant l'induction de la rhabdomyolyse par la cérivastatine et l'interaction de cette dernière avec le gemfibrozil et le clopidogrel a des implications importantes sur le rapport bénéfice/risque pour la cérivastatine.

## **CONCLUSIONS**

La cérivastatine réduit de manière efficace et dose-dépendante le cholestérol total, le LDL-cholestérol, les triglycérides et l'apolipoprotéine B et augmente le HDL-cholestérol. L'atorvastatine et la simvastatine pourraient être plus efficaces aux doses plus élevées autorisées. Contrairement à certaines autres statines, aucune donnée ne prouve l'efficacité de la cérivastatine dans la prévention primaire ou secondaire de la maladie coronaire, mais il n'y a aucune raison de supposer qu'elle n'aurait pas un effet bénéfique.

Des arguments convaincants suggèrent que le risque de rhabdomyolyse associé à la cérivastatine est dose-dépendant. L'analyse des rapports spontanés suggère que le risque de myotoxicité augmente particulièrement à partir de 0,4 mg.

L'évaluation des rapports spontanés de réactions indésirables montre un taux supérieur de cas de rhabdomyolyse, incluant les cas fatals, associée à la cérivastatine par rapport aux autres statines. Cette observation reste vraie, même lorsque les rapports concernant des médicaments qui interagissent sont exclus.

Les résultats d'études pharmacoépidémiologiques ne confirment pas un risque accru associé à une monothérapie par la cérivastatine. Ces études confirment toutefois un risque accru lorsque le gemfibrozil est co-prescrit.

Le risque de rhabdomyolyse est considérablement accru lorsque la cérivastatine est utilisée en association avec le gemfibrozil ou le clopidogrel. Le manque de prédictibilité des interactions

médicamenteuses potentielles avec la cérvastatine a des implications importantes sur le rapport bénéfice/risque. Compte tenu de l'expérience acquise aux États-Unis, il est considéré qu'il est irréaliste d'éviter la co-prescription avec d'autres médicaments susceptibles d'interagir.

C'est pourquoi le CPMP est parvenu à la conclusion que le rapport bénéfice/risque pour la cérvastatine est négatif dans les conditions normales d'utilisation à toutes les doses autorisées auparavant.

## **MOTIFS DU RETRAIT DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Considérant que

- nonobstant l'intention des titulaires d'une Autorisation de Mise sur le Marché de retirer toutes les Autorisations de Mise sur le Marché pour les médicaments contenant de la cérvastatine autorisés en vertu de la procédure de reconnaissance mutuelle, le CPMP a décidé de poursuivre la saisine introduite en vertu de l'article 36 de la directive 2001/83/CE en raison d'un problème de santé publique qui devait être examiné.

- le Comité a estimé que les médicaments contenant de la cérvastatine sont efficaces dans le traitement de l'hyperlipidémie mais ne présentent pas de bénéfice thérapeutique spécifique par rapport à des produits comparables.

- le Comité a estimé que le profil de sécurité des médicaments contenant de la cérvastatine soulève des inquiétudes, en particulier à propos du risque de rhabdomyolyse.

- le risque de rhabdomyolyse est considérablement accru lorsque la cérvastatine est utilisée de manière concomitante avec le gemfibrozil ou le clopidogrel. Ces interactions ne pouvaient pas être prédites d'après les connaissances actuelles concernant le métabolisme de ces médicaments.

- le CPMP a considéré que l'absence de prédictibilité des interactions médicamenteuses potentielles et la difficulté d'éviter la co-prescription avec d'autres médicaments présentant une interaction potentielle, constituent un risque permanent.

- le Comité, en se fondant sur les présents arguments, a considéré que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la cérvastatine n'est pas favorable.

- le CPMP a recommandé le retrait des Autorisations de Mise sur le Marché pour les médicaments contenant de la cérvastatine autorisés en vertu de la procédure de reconnaissance mutuelle (voir Annexe I) puisqu'il considère que ces médicaments sont dangereux dans des conditions normales d'utilisation.