



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

6. august 2010  
EMA/808179/2009 rev  
EMEA/H/A-107/1256

## Spørgsmål og svar vedrørende suspendering af lægemidler indeholdende sibutramin

Resultat af en procedure i henhold til artikel 107 i direktiv 2001/83/EF

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har foretaget en vurdering af sikkerhed og virkning for sibutramin. EMA's Udvalg for Lægemidler til Mennesker (CHMP) har konkluderet, at fordelene ved sibutramin ikke opvejer risiciene, og at alle markedsføringstilladelser for lægemidler indeholdende sibutramin suspenderes i hele Europa.

### Hvad er sibutramin?

Sibutramin er en "serotonin-noradrenalin genoptagelseshæmmer" (SNRI). Det virker ved at forhindre neurotransmitterne 5-hydroxytryptamin (også kaldet serotonin) og noradrenalin i at blive genoptaget i nerveceller i hjernen. Neurotransmittere er kemikalier, som sætter nervecellerne i stand til at kommunikere med hinanden. Ved at blokere for genoptagelsen af disse stoffer øger sibutramin mængden af neurotransmittere i hjernen.

Lægemidler indeholdende sibutramin anvendes til behandling af fedme. Den øgede koncentration af neurotransmittere i hjernen får patienterne til at føle mæthed efter måltiderne, hvilket medvirker til at reducere deres indtagelse af mad. De anvendes sideløbende med diæt og motion til patienter, som er adipøse (svært overvægtige), det vil sige med et kropsmasseindeks (BMI) på 30 kg/m<sup>2</sup> eller derover, og patienter, som er overvægtige (med et BMI på 27 kg/m<sup>2</sup> eller derover), og som også har andre fedmerelaterede risikofaktorer, såsom type 2-diabetes eller dyslipidæmi (unormalt højt fedtindhold i blodet).

Lægemidler indeholdende sibutramin har været godkendt i Den Europæiske Union (EU) siden 1999. De fås som kapsler indeholdende 10 mg eller 15 mg sibutramin under særnævnet Reductil og andre navne<sup>1</sup> samt som generiske lægemidler.

### Hvorfor blev sibutramin vurderet igen?

Sibutramin blev oprindeligt vurderet af agenturet i 1999 og 2002, efter at der var udtrykt betænkeligheder ved dets sikkerhed, særligt dets kardiovaskulære bivirkninger (forhøjet blodtryk

<sup>1</sup> Afibon, Ectiva, Lindaxa, Meissa, Meridia, Minimacin, Minimectil, Obesan, Sibutral, Sibutril, Siluton, Sitrane, Redoxade, Zelixa og Zelium.



og hjertefrekvens). CHMP konkluderede på daværende tidspunkt, at fordelene ved sibutramin til behandling af fedme og overvægt opvejede risiciene herved. Udvalget bad dog også den virksomhed, der producerer Reductil, Abbott Laboratories, om at påbegynde en undersøgelse af sibutramin hos patienter med kardiovaskulære risikofaktorer med særligt fokus på lægemidlets sikkerhed. Udvalget bad desuden virksomheden om at levere halvårlige opdateringer om undersøgelsens forløb.

Som følge heraf påbegyndte virksomheden i 2002 undersøgelsen SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial) for at fastlægge virkningen af vægttab med sibutramin på kardiovaskulære problemer i en stor gruppe af overvægtige og adipøse patienter med høj risiko for kardiovaskulære lidelser. I undersøgelsen sammenlignedes sibutramin med placebo (en virkningsløs behandling). Det blev ikke alene undersøgt, hvor meget patienterne tabte sig, men også hvor mange af patienterne der oplevede kardiovaskulære hændelser, såsom hjerteanfald, slagtilfælde og hjertestop. I alt er omkring 9 800 patienter blevet fulgt i seks år.

Selvom hele datamængden fra SCOUT-undersøgelsen endnu ikke er analyseret, underrettede undersøgelsens udvalg til overvågning af datasikkerhed (et organ sammensat af uafhængige eksperter, som løbende skal vurdere resultaterne af den kliniske undersøgelse) i oktober 2009 EMA om, at de foreløbige data indikerede, at sibutramin er forbundet med et større antal kardiovaskulære problemer end placebo.

På grundlag af disse data foranstaltede den tyske lægemiddelstyrelse (BfArM) i november 2009 en revurdering i henhold til artikel 107 i direktiv 2001/83/EF. Denne myndighed bad CHMP om at vurdere indvirkningen af de nye data på risk-benefit-forholdet for sibutramin med henblik på at udarbejde en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende sibutramin burde opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes i hele EU.

## **Hvilke data vurderede CHMP?**

CHMP vurderede de svar, som virksomheden havde givet på en række spørgsmål om SCOUT-undersøgelsen. Udvalget så også på andre undersøgelser af virkningen af sibutramin for vægttab.

Udvalget rådførte sig desuden med en gruppe eksperter i behandling af stofskiftesygdomme.

## **Hvilke konklusioner drog CHMP?**

CHMP bemærkede, at SCOUT-undersøgelsen påviste en forhøjet risiko for alvorlige kardiovaskulære hændelser (såsom hjerteanfald eller slagtilfælde) hos patienter med kendte kardiovaskulære lidelser, når disse tog sibutramin.

Størstedelen af patienterne i SCOUT-undersøgelsen ville normalt ikke få ordineret sibutramin, da dette lægemiddel er kontraindiceret hos patienter med kardiovaskulære lidelser. Udvalget fandt imidlertid, at der også kan gælde en øget risiko for patienter, til hvem sibutramin kan ordineres, da adipøse og overvægtige patienter har større risiko for at blive ramt af kardiovaskulære lidelser.

Afslutningsvis bemærkede CHMP på baggrund af alle undersøgelserne af sibutramin til behandling af fedme, at det vægttab, der blev opnået ved behandling med sibutramin, er beskedent set i forhold til det vægttab, der blev opnået ved behandling med placebo, da patienterne i gennemsnit tabte to til fire kilo mere end ved behandling med placebo. Udvalget bemærkede desuden, at det ikke står klart, hvorvidt denne virkning på vægttabet kan opretholdes, når behandlingen med sibutramin afsluttes.

På grundlag af en vurdering af de aktuelt tilgængelige data og de videnskabelige drøftelser i udvalget konkluderede CHMP, at fordelene ved lægemidler indeholdende sibutramin ikke opvejer risiciene. CHMP anbefalede derfor, at markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende

sibutramin suspenderes i hele EU. Suspenderingen opretholdes, indtil virksomheden kan fremlægge tilstrækkeligt med data til at identificere en patientgruppe, hos hvem fordelene ved sibutramin klart opvejer risiciene.

### **Hvilke anbefalinger gives der til ordinerende læger og patienter?**

- Læger bør ophøre med at ordinere lægemidler indeholdende sibutramin til adipøse eller overvægtige patienter. De bør desuden revurdere behandlingen af patienter, som aktuelt behandles med lægemidlet.
- Apoteker bør ophøre med at udlevere lægemidler indeholdende sibutramin.
- Patienter, som tager et lægemiddel, der indeholder sibutramin, for at opnå vægttab, bør konsultere deres læge ved førstkommende lejlighed for at drøfte alternative foranstaltninger til at opnå vægttab. Patienter, der ønsker at afslutte behandlingen, inden de har talt med deres læge, kan til enhver tid gøre dette.
- Patienter, som har spørgsmål, skal henvende sig til deres læge eller på apoteket.

Europa-Kommissionen traf en afgørelse den 6. august 2010.