

ANNEXE I

**LISTE DES NOMS DE FANTAISIE, FORMES PHARMACEUTIQUES, DOSAGES DU
MÉDICAMENT, VOIE D'ADMINISTRATION ET TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE
MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES (EU/EEA)**

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Autriche	Abbott GmbH Perfektastraße 84A A-1230 Wien Autriche	Reductil 10 mg - Hartkapseln	10 mg	Gélule	Voie orale
Autriche	Abott GmbH Perfektastraße 84A A-1230 Wien Autriche	Reductil 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Gélule	Voie orale
Autriche	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Pays Bas	Sibutramin Teva 10 mg Kapseln	10 mg	Gélule	Voie orale
Autriche	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Pays Bas	Sibutramin Teva 15 mg Kapseln	15 mg	Gélule	Voie orale
Belgique	Abbott SA rue du Bosquet 2 1348 Ottignies/LLN Belgique	Reductil 10 mg	10 mg	Gélule	Voie orale
Belgique	Abbott SA rue du Bosquet 2 1348 Ottignies/LLN Belgique	Reductil 15 mg	15 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Belgique	Sandoz NV Telecom Gardens Medialaan 40 1800 Vilvoorde Belgique	Sibutramin Sandoz 10 mg	10 mg	Gélule	Voie orale
Belgique	Sandoz NV Telecom Gardens Medialaan 40 1800 Vilvoorde Belgique	Sibutramin Sandoz 15 mg	15 mg	Gélule	Voie orale
Belgique	Teva pharma belgium Laarstraat 16 2610 Wilrijk Belgique	Sibutramin Teva 10 mg	10 mg	Gélule	Voie orale
Belgique	Teva pharma belgium Laarstraat 16 2610 Wilrijk Belgique	Sibutramin Teva 15 mg	15 mg	Gélule	Voie orale
Bulgarie	Abbott GmbH & Co KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Allemagne	Reductil	10 mg	Gélule	Voie orale
Bulgarie	Abbott GmbH & Co KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Allemagne	Reductil	15 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Bulgarie	Sandoz d.d., Verovskova 57 SI - 1000 Ljubljana Slovénie	Sibutramin Sandoz	10 mg	Gélule	Voie orale
Bulgarie	Sandoz d.d. Verovskova 57 SI - 1000 Ljubljana Slovénie	Sibutramin Sandoz	15 mg	Gélule	Voie orale
Bulgarie	Zentiva k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 République Tchèque	Lindaxa	10 mg	Gélule	Voie orale
Bulgarie	Zentiva k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 République Tchèque	Lindaxa	15 mg	Gélule	Voie orale
Bulgarie	Teva Pharmaceuticals Bulgaria EOOD 15 N.V. Gogol str. Sredetz district 1124 Sofia Bulgarie	Meissa	10 mg	Gélule	Voie orale
Bulgarie	Teva Pharmaceuticals Bulgaria EOOD 15 N.V. Gogol str. Sredetz district 1124 Sofia Bulgarie	Meissa	15 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
République Tchèque	Abbott GmbH &Co.KG Max-Planck-Ring-2 65202 Wiesbaden Allemagne	MERIDIA 10 MG	10 mg	Gélule	Voie orale
République Tchèque	Abbott GmbH &Co.KG Max-Planck-Ring-2 65202 Wiesbaden Allemagne	MERIDIA 15 MG	15 mg	Gélule	Voie orale
République Tchèque	Zentiva, k.s. U kabelovny 130, 102 37 Prague 10 République Tchèque	LINDAXA 10	10 mg	Gélule	Voie orale
République Tchèque	Zentiva, k.s. U kabelovny 130, 102 37 Prague 10 République Tchèque	LINDAXA 15	15 mg	Gélule	Voie orale
République Tchèque	TEVA Pharmaceuticals ČR,s.r.o. Radlická 3185/Ic 150 00 Prague 5 République Tchèque	SIBUTRAMIN-TEVA 10 MG TOBOLKY	10 mg	Gélule	Voie orale
République Tchèque	TEVA Pharmaceuticals ČR,s.r.o. Radlická 3185/Ic 150 00 Prague 5 République Tchèque	SIBUTRAMIN-TEVA 15 MG TOBOLKY	15 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Danemark	Abbott Scandinavia AB Postboks 509 SE-169 29, Solna Suède	Reductil	10 mg	Gélule	Voie orale
Danemark	Abbott Scandinavia AB Postboks 509 SE-169 29, Solna Suède	Reductil	15 mg	Gélule	Voie orale
Danemark	1A Farma A/S Herstedøstervej 27-29 DK-2620 Albertslund Danemark	Sibutramin "1A Farma"	10 mg	Gélule	Voie orale
Danemark	1A Farma A/S Herstedøstervej 27-29 DK-2620 Albertslund Danemark	Sibutramin "1A Farma"	15 mg	Gélule	Voie orale
Danemark	Sandoz A/S C. F. Tietgens Boulevard 40 DK-5220 Odense SØ Danemark	Sibutramin "Sandoz"	10 mg	Gélule	Voie orale
Danemark	Sandoz A/S C. F. Tietgens Boulevard 40 DK-5220 Odense SØ Danemark	Sibutramin "Sandoz"	15 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Danemark	Teva Danmark A/S Østergade 38 DK-1100 København K Danemark	Sibutramin "Teva"	10 mg	Gélule	Voie orale
Danemark	Teva Danmark A/S Østergade 38 DK-1100 København K Danemark	Sibutramin "Teva"	15 mg	Gélule	Voie orale
Estonie	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Allemagne	REDUCTIL	10mg	Gélule	Voie orale
Estonie	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Allemagne	REDUCTIL	15mg	Gélule	Voie orale
Estonie	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovénie	SIBUTRIL	10mg	Gélule	Voie orale
Estonie	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovénie	SIBUTRIL	15mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Estonie	Zentiva, k.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Prague 10 République Tchèque	LINDAXA 10	10mg	Gélule	Voie orale
Estonie	Zentiva, k.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Prague 10 République Tchèque	LINDAXA 15	15mg	Gélule	Voie orale
Estonie	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Pays Bas	SIBUTRAMINE TEVA	10mg	Gélule	Voie orale
Estonie	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Pays Bas	SIBUTRAMINE TEVA	15mg	Gélule	Voie orale
Finlande	Abbott Scandinavia AB P.O. Box 509 16929 Solna Suède	Reductil	10 mg, 15 mg	Gélule	Voie orale
Finlande	Sandoz A/S C.F. Tietgens Boulevard 40 5220 Odense SØ Danemark	Sibutramin Sandoz	10 mg, 15 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Finlande	Teva Sweden AB Järnvägsgatan 11 Box 1070 25110 Helsingborg Suède	Sibutramine Teva	10 mg, 15 mg	Gélule	Voie orale
France	ABBOTT France 10, RUE D'ARCUEIL SILIC 233 94528 RUNGIS CEDEX FRANCE	SIBUTRAL 10 mg, gélule	10 mg	Gélule	Voie orale
France	ABBOTT France 10, RUE D'ARCUEIL SILIC 233 94528 RUNGIS CEDEX FRANCE	SIBUTRAL 15 mg, gélule	15 mg	Gélule	Voie orale
Allemagne	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Allemagne	Reductil 10 mg Hartkapseln	10 mg	Gélule	Voie orale
Allemagne	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Allemagne	Reductil 15 mg Hartkapseln	15 mg	Gélule	Voie orale
Allemagne	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Allemagne	Zelium 10 mg Hartkapseln	10 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Allemagne	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Allemagne	Zelium 15 mg Hartkapseln	15 mg	Gélule	Voie orale
Allemagne	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Allemagne	Reduxade 10 mg Hartkapseln	10 mg	Gélule	Voie orale
Allemagne	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Allemagne	Reduxade 15 mg Hartkapseln	15 mg	Gélule	Voie orale
Allemagne	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 82041 Oberhaching Allemagne	Sibutramin - 1A Pharma 10 mg Hartkapseln	10 mg	Gélule	Voie orale
Allemagne	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 82041 Oberhaching Allemagne	Sibutramin - 1A Pharma 15 mg Hartkapseln	15 mg	Gélule	Voie orale
Allemagne	HEXAL AG Postfach 1263 83602 Holzkirchen Allemagne	Sibutramin-HEXAL 10 mg Hartkapseln	10 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Allemagne	HEXAL AG Postfach 1263 83602 Holzkirchen Allemagne	Sibutramin-HEXAL 15 mg Hartkapseln	15 mg	Gélule	Voie orale
Grèce	Abbott Laboratories (Hellas) S.A. 512, Vouliagmenis Avenue GR 17456, Alimos Athens Grèce	Reductil	10 mg	Gélule	Voie orale
Grèce	Abbott Laboratories (Hellas) S.A. 512, Vouliagmenis Avenue GR 17456, Alimos Athens Grèce	Reductil	15 mg	Gélule	Voie orale
Grèce	Teva Pharmaceuticals Europe B.V. European Headquarters Computerweg 10 3542 DR Utrecht Pays Bas	Sibutramine/Teva	10mg	Gélule	Voie orale
Grèce	Teva Pharmaceuticals Europe B.V. European Headquarters Computerweg 10 3542 DR Utrecht Pays Bas	Sibutramine/Teva	15 mg	Gélule	Voie orale
Hongrie	Zentiva k. s. U Kabelovny 130 102 37 Praha 10 République Tchèque	LINDAXA	10mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Hongrie	Zentiva k. s. U Kabelovny 130 102 37 Praha 10 République Tchèque	LINDAXA	15mg	Gélule	Voie orale
Hongrie	Teva Magyarország zrt. Rákóczi út 70-72. 1074 Budapest Hongrie	MINIMECTIL	10mg	Gélule	Voie orale
Hongrie	Teva Magyarország zrt. Rákóczi út 70-72. 1074 Budapest Hongrie	MINIMECTIL	15mg	Gélule	Voie orale
Hongrie	Abbott Laboratories Kft. Teve u. 1/a-c 1139 Budapest Hongrie	REDUCTIL	10mg	Gélule	Voie orale
Hongrie	Abbott Laboratories Kft. Teve u. 1/a-c 1139 Budapest Hongrie	REDUCTIL	15mg	Gélule	Voie orale
Islande	Abbott Scandinavia Gårdsvägen 8 Box 5091 SE-169 29 Solna Suède	Reductil	10 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Irlande	Abbott Scandinavia Gårdsvägen 8 Box 5091 SE-169 29 Solna Suède	Reductil	15 mg	Gélule	Voie orale
Irlande	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 Dr Utrecht Pays Bas	Sibutramine Teva 10 mg Capsules	10 mg	Gélule	Voie orale
Irlande	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 Dr Utrecht Pays Bas	Sibutramine Teva 15 mg Capsules	15 mg	Gélule	Voie orale
Irlande	Abbott Laboratories Ireland Ltd 4051 Kingswood Drive Citywest Business Campus Dublin 24 Irlande	Reductil 10 mg capsules, hard	10 mg	Gélule	Voie orale
Irlande	Abbott Laboratories Ireland Ltd 4051 Kingswood Drive Citywest Business Campus Dublin 24 Irlande	Reductil 15 mg capsules, hard	15 mg	Gélule	Voie orale
Irlande	Rowex Ltd Bantry Co.Cork Irlande	Sitrane 10 mg hard capsules	10 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Irlande	Rowex Ltd Bantry Co.Cork Irlande	Sitrane 15 mg hard capsules	15 mg	Gélule	Voie orale
Italie	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italie	REDUXATE	10 mg	Gélule	Voie orale
Italie	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italie	REDUXATE	15 mg	Gélule	Voie orale
Italie	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italie	ECTIVA	10 mg	Gélule	Voie orale
Italie	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italie	ECTIVA	15 mg	Gélule	Voie orale
Italie	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italie	REDUCTIL	10 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Italie	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italie	REDUCTIL	15 mg	Gélule	Voie orale
Lettonie	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Allemagne	Reductil 15 mg hard capsules	15 mg	Gélule	Voie orale
Lettonie	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Allemagne	Reductil 10 mg hard capsules	10 mg	Gélule	Voie orale
Lettonie	Sandoz d.d. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovénie	Sibutril 15 mg capsules, hard	15 mg	Gélule	Voie orale
Lettonie	Sandoz d.d. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovénie	Sibutril 10 mg capsules, hard	10 mg	Gélule	Voie orale
Lituanie	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Allemagne	Reductil	10 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Lituanie	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Allemagne	Reductil	15 mg	Gélule	Voie orale
Lituanie	Zentiva k. s. U kabelovny 130 10237 Prague 10 Dolni Mecholupy République Tchèque	Lindaxa	10 mg	Gélule	Voie orale
Lituanie	Zentiva k. s. U kabelovny 130 10237 Prague 10 Dolni Mecholupy République Tchèque	Lindaxa	15 mg	Gélule	Voie orale
Lituanie	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovénie	Sibutril	10 mg	Gélule	Voie orale
Lituanie	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovénie	Sibutril	15 mg	Gélule	Voie orale
Lituanie	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Pays Bas	Sibutramine Teva	10 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Lituanie	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Pays Bas	Sibutramine Teva	15 mg	Gélule	Voie orale
Luxembourg	Abbott Laboratoires 2,rue du Bosquet B- 1348 Ottignies L.L.N. Belgique	Reductil	10mg	Gélule	Voie orale
Luxembourg	Abbott Laboratoires 2, rue du Bosquet B- 1348 Ottignies L.L.N. Belgique	Reductil	15mg	Gélule	Voie orale
Malte	Abbott Laboratories Limited Queenborough Kent ME11 5EL Royaume Uni	Reductil	10mg	Gélule	Voie orale
Malte	Abbott Laboratories Limited Queenborough Kent ME11 5EL Royaume Uni	Reductil	15mg	Gélule	Voie orale
Pays Bas	Abbott B.V. Siriusdreef 51 2132 WT, Hoofddorp Pays Bas	Reductil 10 mg, capsules, hard	10 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Pays Bas	Abbott B.V. Siriusdreef 51 2132 WT, Hoofddorp Pays Bas	Reductil 15 mg, capsules, hard	15 mg	Gélule	Voie orale
Pays Bas	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH, Almere Pays Bas	Sibutramine HCL monohydraat Sandoz 10 mg, harde capsules	10 mg	Gélule	Voie orale
Pays Bas	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH, Almere Pays Bas	Sibutramine HCL monohydraat Sandoz 15 mg, harde capsules	15 mg	Gélule	Voie orale
Pays Bas	Medcor Pharmaceuticals B.V. Ketelmeerstraat 142-144 8226 JX, Lelystad Pays Bas	Reductil 15 mg, capsules	15 mg	Gélule	Voie orale
Pays Bas	Medcor Pharmaceuticals B.V. Ketelmeerstraat 142-144 8226 JX, Lelystad Pays Bas	Reductil 10 mg, capsules	10 mg	Gélule	Voie orale
Pays Bas	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2031 GA, Haarlem Pays Bas	Sibutramine HCL- monohydraat 10 mg PCH, capsules	10 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Pays Bas	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2031 GA, Haarlem Pays Bas	Sibutramine HCL- monohydraat 15 mg PCH, capsules	15 mg	Gélule	Voie orale
Norvège	Abbott Scandinavia AB Box 509 169 29 Solna Suède	REDUCTIL	10 mg	Gélule	Voie orale
Norvège	Abbott Scandinavia AB Box 509 169 29 Solna Suède	REDUCTIL	15 mg	Gélule	Voie orale
Norvège	Euromedica Norge AS Jerikoveien 28 C 1067 Oslo Norvège	REDUCTIL	10 mg	Gélule	Voie orale
Norvège	Euromedica Norge AS Jerikoveien 28 C 1067 Oslo Norvège	REDUCTIL	15 mg	Gélule	Voie orale
Norvège	Sandoz A/ Edvard Thomsens Vej 14 2300 København S Danemark	SIBUTRAMIN SANDOZ	10 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Norvège	Sandoz A/ Edvard Thomsens Vej 14 2300 København S Danemark	SIBUTRAMIN SANDOZ	15 mg	Gélule	Voie orale
Pologne	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. 53 Emilii Plater St. 00-113 Warsaw Pologne	Afibron	10 mg	Gélule	Voie orale
Pologne	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. 53 Emilii Plater St. 00-113 Warsaw Pologne	Afibron	15 mg	Gélule	Voie orale
Pologne	Zentiva a.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Praha 10 République Tchèque	Lindaxa 10	10 mg	Gélule	Voie orale
Pologne	Zentiva a.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Praha 10 République Tchèque	Lindaxa 15	15 mg	Gélule	Voie orale
Pologne	Abbott Laboratories Poland Sp. z o. o. ul. Postępu 18A 02-676 Warsaw Pologne	Meridia 10	10 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Pologne	Abbott Laboratories Poland Sp. z o. o. ul. Postepu 18A 02-676 Warsaw Pologne	Meridia 15	15 mg	Gélule	Voie orale
Pologne	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Autriche	Obesan	10 mg	Gélule	Voie orale
Pologne	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Autriche	Obesan	15 mg	Gélule	Voie orale
Pologne	1A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 82041 Oberhaching Allemagne	Sibutramine-1A Pharma	10 mg	Gélule	Voie orale
Pologne	1A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 82041 Oberhaching Allemagne	Sibutramine-1A Pharma	15 mg	Gélule	Voie orale
Pologne	Biofarm Sp. z o.o. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznan Pologne	Zelixa	10 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Pologne	Biofarm Sp. z o.o. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznan Pologne	Zelixa	15 mg	Comprimé pelliculé	Voie orale
Portugal	ABBOTT LABORATORIOS, LDA Estrada Alfragide 67-AlfraparK- Edificio D, 2610-008 AMADORA Portugal	Zelium	10 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	ABBOTT LABORATORIOS, LDA Estrada Alfragide 67-AlfraparK- Edificio D, 2610-008 AMADORA Portugal	Zelium	15 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	ABBOTT LABORATORIOS, LDA Estrada Alfragide 67-AlfraparK- Edificio D, 2610-008 AMADORA Portugal	Reductil	10 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	ABBOTT LABORATORIOS, LDA Estrada Alfragide 67-AlfraparK- Edificio D, 2610-008 AMADORA Portugal	Reductil	15 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 1 - 3 2740-264 Porto Salvo Portugal	Sibutramina Teva	10 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Portugal	Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 1 - 3 2740-264 Porto Salvo Portugal	Sibutramina Teva	15 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Solufarma - Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda. Rua do Tejo, 56 - 9º A Esq 2775-325 Parede Portugal	Sibutramina Sibulaite	10 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Solufarma - Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda Rua do Tejo, 56 - 9º A Esq 2775-325 Parede Portugal	Sibutramina Sibulaite	15 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Solufarma - Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda Rua do Tejo, 56 - 9º A Esq 2775-325 Parede Portugal	Sibutramina Solufarma	10 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Solufarma - Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda Rua do Tejo, 56 - 9º A Esq 2775-325 Parede Portugal	Sibutramina Solufarma	15 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Portugal	Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Farmoz	10 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Farmoz	15 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Pentafarma - Sociedade Técnico- Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, nº2 - Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Egostar	10 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Pentafarma - Sociedade Técnico- Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, nº2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Egostar	15 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Pentafarma - Sociedade Técnico- Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, nº2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Blixie	10 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Blixie	15 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Atrolex	10 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Atrolex	15 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Argam	10 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Argam	15 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Orexinib	10 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Orexinib	15 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Snomas	10 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Snomas	15 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico- Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Arpedex	10 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico- Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Arpedex	15 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico- Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Marcoliz	10 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico- Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Marcoliz	15 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico- Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Ocam	10 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Ocram	15 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Verum Pharma - Produtos Farmacêuticos - Unipessoal, Lda Av. Sidónio Pais, n.º 24, rés-do-chão esq São Sebastião da Pedreira 1000 Lisboa Portugal	Sibutramina Strami	10 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Verum Pharma - Produtos Farmacêuticos - Unipessoal, Lda Av. Sidónio Pais, n.º 24, rés-do-chão esq, São Sebastião da Pedreira 1000 Lisboa Portugal	Sibutramina Strami	15 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Fililex	10 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Fililex	15 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina West Pharma	10 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina West Pharma	15 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Sibutramina Generis	8.37 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Sibutramina Generis	12.556 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra Portugal	Sibutramina Sandoz	10 mg	Gélule	Voie orale
Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra Portugal	Sibutramina Sandoz	15 mg	Gélule	Voie orale
Roumanie	Abbott GmbH & Co.KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Allemagne	REDUCTIL 10 mg, capsule	10 mg	Gélule	Voie orale
Roumanie	Abbott GmbH & Co.KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Allemagne	REDUCTIL 15 mg, capsule	15 mg	Gélule	Voie orale
Roumanie	SANDOZ S.R.L. ROMÂNIA Str. Livezeni nr. 7A, Târgu Mureș, Roumanie	MINIMACIN 10 mg, capsule	10 mg	Gélule	Voie orale
Roumanie	SANDOZ S.R.L. ROMÂNIA Str. Livezeni nr. 7A, Târgu Mureș, Roumanie	MINIMACIN 15 mg, capsule	15 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Roumanie	S.C. TERAPIA S.A. Str. Fabricii, nr. 124, Cluj-Napoca, Roumanie	SILUTON 10 mg, capsule	10 mg	Gélule	Voie orale
Roumanie	S.C. TERAPIA S.A. Str. Fabricii, nr. 124, Cluj-Napoca, Roumanie	SILUTON 15 mg, capsule	15 mg	Gélule	Voie orale
Roumanie	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L. Str. Domnița Ruxandra nr 12, parter, Sector 2, București Roumanie	SIBUTRAMINĂ TEVA 10 mg, capsule	10 mg	Gélule	Voie orale
Roumanie	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L. Str. Domnița Ruxandra nr 12, parter, Sector 2, București Roumanie	SIBUTRAMINĂ TEVA 15 mg, capsule	15 mg	Gélule	Voie orale
Roumanie	ZENTIVA a.s., U kabelovny 130, 102 37 Praga-10 Dolní Měcholupy, République Tchèque	LINDAXA 10 mg, capsule	10 mg	Gélule	Voie orale
Roumanie	ZENTIVA a.s., U kabelovny 130, 102 37 Praga-10 Dolní Měcholupy République Tchèque	LINDAXA 15 mg, capsule	15 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Slovaquie	Zentiva, k.s. Evropská 846/176a 160 00 Praha 6 République Tchèque	LINDAXA 10	10 mg	Gélule	Voie orale
Slovaquie	Zentiva, k.s. Evropská 846/176a 160 00 Praha 6 République Tchèque	LINDAXA 15	15 mg	Gélule	Voie orale
Slovaquie	TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Teslova 26, 821 02, Bratislava République Slovaque	Sibutramin - Teva 10 mg kapsuly	10 mg	Gélule	Voie orale
Slovaquie	TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Teslova 26, 821 02 Bratislava République Slovaque	Sibutramin - Teva 15 mg kapsuly	15 mg	Gélule	Voie orale
Slovaquie	Abbott Laboratories Slovakia s.r.o. Karadžicova 10 821 08 Bratislava République Slovaque	Reductil 10 mg	10 mg	Gélule	Voie orale
Slovaquie	Abbott Laboratories Slovakia s.r.o. Karadžicova 10 821 08 Bratislava République Slovaque	Reductil 15 mg	15 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Slovénie	Abbott Laboratories d.o.o. Dolenjska c. 242c SI-1000 Ljubljana Slovénie	Reductil 10 mg trde kapsule	10 mg	Gélule	Voie orale
Slovénie	Abbott Laboratories d.o.o. Dolenjska c. 242c SI-1000 Ljubljana Slovénie	Reductil 15 mg trde kapsule	15 mg	Gélule	Voie orale
Slovénie	Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova c. 57 SI-1000 Ljubljana Slovénie	Sibutramin Lek 10 mg trde kapsule	10 mg	Gélule	Voie orale
Slovénie	Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova c. 57 SI-1000 Ljubljana Slovénie	Sibutramin Lek 15 mg trde kapsule	15 mg	Gélule	Voie orale
Espagne	ABBOTT LABORATORIES, S.A. Avda. de Burgos 28050 Madrid Espagne	REDUCTIL	10mg	Gélule	Voie orale
Espagne	ABBOTT LABORATORIES, S.A. Avda. de Burgos 28050 Madrid Espagne	REDUCTIL	15 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Espagne	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L. Guzmán el Bueno 133 Edificio Britania 4ºIzq. 28003 MADRID Espagne	SIBUTRAMINA TEVA	10mg	Gélule	Voie orale
Espagne	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L. Guzmán el Bueno 133 Edificio Britania 4ºIzq. 28003 MADRID Espagne	SIBUTRAMINA TEVA	15 mg	Gélule	Voie orale
Espagne	IDIFARMA, DESARROLLO FARMACEUTICO Polígono Mocholí. Plaza CEIN 5, Nave B-14Noain (Navarra) Espagne	SIBUTRAMINA IDIFARMA	10 mg	Gélule	Voie orale
Espagne	IDIFARMA, DESARROLLO FARMACEUTICO. Polígono Mocholí. Plaza CEIN 5, Nave B-14Noain (Navarra) Espagne	SIBUTRAMINA IDIFARMA	15 mg	Gélule	Voie orale
Suède	Abbott Scandinavia AB Box 509 169 29 Solna Suède	Reductil	10 mg	Gélule	Voie orale
Suède	Abbott Scandinavia AB Box 509 169 29 Solna Suède	Reductil	15 mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Suède	Sandoz A/S, C.F. Tietgens Boulevard 40 DK-5220 Odense SØ Danemark	Sibutramin Sandoz	10 mg	Gélule	Voie orale
Suède	Sandoz A/S, C.F. Tietgens Boulevard 40 DK-5220 Odense SØ Danemark	Sibutramin Sandoz	15 mg	Gélule	Voie orale
Suède	Teva Sweden AB Box 1070 251 10 Helsingborg Suède	Sibutramine Teva	10 mg	Gélule	Voie orale
Suède	Teva Sweden AB Box 1070 251 10 Helsingborg Suède	Sibutramine Teva	15 mg	Gélule	Voie orale
Royaume Uni	Abbott Laboratories Limited Queenborough Kent ME11 5EL Royaume Uni	Reductil 10mg	10mg	Gélule	Voie orale
Royaume Uni	Abbott Laboratories Limited Queenborough Kent ME11 5EL Royaume Uni	Reductil 15mg	15mg	Gélule	Voie orale

<u>Etat Membre EU/EEA</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>
Royaume Uni	Teva UK Limited Brampton Road Hampden Park Eastbourne, East Sussex BN22 9AG Royaume Uni	Sibutramine Hydrochloride 10mg Capsules	10mg	Gélule	Voie orale
Royaume Uni	Teva UK Limited Brampton Road Hampden Park Eastbourne, East Sussex BN22 9AG Royaume Uni	Sibutramine Hydrochloride 15mg Capsules	15mg	Gélule	Voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA SUSPENSION DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DE LA SIBUTRAMINE (VOIR ANNEXE I)

La sibutramine est un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, administré par voie orale, qui est indiqué comme traitement adjuvant chez les patients adultes dans le cadre d'un programme de prise en charge de l'obésité, notamment d'obtention et de maintien d'une perte de poids. La sibutramine doit être utilisée conjointement à un régime alimentaire hypocalorique et à une activité physique augmentée chez:

- des patients présentant une obésité nutritionnelle et un indice de masse corporelle (IMC) égal ou supérieur à 30 kg/m²;
- des patients avec un excès de poids d'origine nutritionnelle et un IMC égal ou supérieur à 27 kg/m², s'il existe d'autres facteurs de risque liés à l'obésité, tels qu'un diabète de type 2 ou une dyslipidémie.

La sibutramine a été autorisée initialement dans l'Union européenne (UE) en janvier 1999. Une saisine au titre de l'article 31 a été déclenchée en mars 2002, en raison d'inquiétudes en matière de sécurité fondées sur des réactions indésirables fatales. Aucune conclusion ferme n'ayant pu être tirée concernant ces réactions et sur la base des données disponibles sur la sibutramine, le CHMP a estimé que le rapport bénéfice-risque était favorable et a adopté un avis recommandant le maintien des autorisations de mise sur le marché. Il a cependant été demandé aux titulaires des autorisations de mise sur le marché (TAMM) de mener une vaste étude des résultats cardiovasculaires, conçue pour comparer la sibutramine à un placebo dans le cadre de soins standard chez des sujets en surcharge pondérale ou obèses âgés de 55 ans ou plus, présentant un risque d'événements cardiovasculaires (CV) sur la base d'antécédents de maladie documentée ou de l'existence de facteurs de risque CV additionnels tels que le diabète. L'étude appelée SCOUT (*Sibutramine Cardiovascular OUTcomes*) a débuté en janvier 2003.

Une procédure au titre de l'article 107 de la directive 2001/83/CE a été lancée en novembre 2009, sur la base de résultats préliminaires de l'étude SCOUT suggérant un risque cardiovasculaire accru dans le traitement par la sibutramine par rapport au traitement par le placebo. Le CHMP a adopté une liste de questions, invitant les TAMM à discuter les résultats de l'étude SCOUT et plus particulièrement les sorties d'étude, les événements indésirables, les données statistiques et les implications des données sur le rapport bénéfice/risque, ainsi que les mesures de minimisation. L'étude SCOUT a été mise en œuvre en tant qu'étude de supériorité et visait à mettre en évidence une diminution de la fréquence des événements CV du critère principal d'évaluation (ECPE, incluant l'infarctus du myocarde (IM) non fatal, l'arrêt cardiaque ressuscité après crise cardiaque non fatale et le décès cardiovasculaire dû à un IM ou une crise cardiaque) chez les patients sous traitement par la sibutramine par comparaison avec le groupe placebo. En conséquence, le CHMP a exprimé des inquiétudes du fait que l'augmentation des fréquences des ECPE dans le bras sibutramine comparé au bras placebo était en fait suffisante pour être statistiquement significative.

Après évaluation des réponses des TAMM, le CHMP a estimé que les résultats de l'étude SCOUT apportent des preuves d'une augmentation des risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires liés à l'utilisation de la sibutramine chez les patients à haut risque. Le traitement par la sibutramine entraînait une incidence d'ECPE (en particulier d'infarctus myocardique et de crise cardiaque non fatals) plus élevée que celle observée chez les patients sous placebo présentant des antécédents de maladie cardiovasculaire (ces patients étaient reconnus comme présentant une contre-indication dans le résumé des caractéristiques du produit). Chez les patients traités conformément au RCP approuvé, c'est-à-dire ne présentant pas de contre-indication, qui représentaient moins de 10 % des patients inclus dans l'étude, une légère augmentation numérique du risque d'événements cardiovasculaires a été observée par comparaison au groupe placebo, bien que les nombres soient faibles et que les intervalles de confiance soient larges dans ce sous-groupe. La sibutramine entraînait une augmentation significative de la pression artérielle (PA) et du rythme cardiaque (RC) par comparaison avec le placebo (malgré une baisse dans les deux cas de la pression artérielle diastolique et du rythme

cardiaque chez les patients de moindre poids), ce qui a pu contribuer à la différence observée dans les fréquences des événements CV.

Le CHMP a également conclu que l'étude SCOUT confirme que la sibutramine n'a, en moyenne, qu'un effet modéré sur la réduction de poids chez les patients obèses. Les données de l'étude SCOUT montrent un bénéfice inférieur par rapport aux études précédentes et à la méta-analyse de Rucker *et al.* (2007). Dans le traitement par la sibutramine, seulement 30,4 % des patients étaient répondeurs (définis comme étant les patients ayant perdu au moins 5 % de poids corporel en 3 mois), contre 19,5 % des patients traités par le placebo. Durant la phase dite de «lead-in» (pendant laquelle tous les sujets étaient traités par la sibutramine), la population en intention de traiter (ITT) a atteint une perte de poids initiale moyenne de 2,6 kg sous traitement par la sibutramine. À la fin de la phase de randomisation, les patients sous sibutramine ont atteint une perte de poids supplémentaire moyenne de 0,91 kg, tandis que le groupe placebo a connu une augmentation de poids moyenne de 1,02 kg par rapport à la ligne de base des mesures de la phase de randomisation. La variation moyenne de poids entre la ligne de base de la phase de «lead-in» et la visite finale de la période de traitement montre ainsi que les patients sous sibutramine ont perdu 1,9 kg de poids de plus que les patients sous placebo (3,5 kg contre 1,6 kg). Le traitement par la sibutramine de tous les patients pendant la phase de «lead-in» peut avoir contribué à la différence plus faible de perte de poids observée entre les patients sous sibutramine et ceux sous placebo dans l'étude SCOUT, par comparaison avec des études antérieures. Dans toutes les études, y compris l'étude SCOUT, la perte de poids moyenne sous sibutramine était supérieure de 2 à 4 kg à celle obtenue sous placebo. Après 12 mois de traitement, aucune perte de poids supplémentaire moyenne n'a été obtenue sous sibutramine. De plus, le maintien de la perte de poids après arrêt du traitement est discutable. Bien que les patients sous sibutramine, tout comme les patients sous placebo, aient connu des fréquences d'événements CV plus faibles quand ils perdaient du poids que dans le cas contraire, le nombre d'événements CV était plus élevé chez les patients ayant utilisé la sibutramine que chez les patients sous placebo, ce qui suggère que la perte de poids obtenue sous sibutramine n'était pas suffisante pour compenser ses effets CV indésirables.

Le CHMP a constaté que les données de l'étude SCOUT démontrent clairement que les patients souffrant d'obésité et d'une maladie CV connue, qui prennent de la sibutramine, sont exposés à un risque accru d'événements CV par comparaison avec les patients sous placebo. Les patients traités par la sibutramine dans l'étude SCOUT présentaient une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'événements de critère principal d'évaluation par rapport aux patients traités par le placebo (rapport de risque RC de 1,161, $p = 0,016$), essentiellement due à des IM non fatals (RC de 1,275, $p = 0,022$) et à des crises cardiaques non fatales (RC de 1,354, $p = 0,026$). Ces événements non fatals sont considérés comme graves et menaçant la vie du patient et peuvent être associés à une morbidité très importante. Le CHMP a considéré qu'un risque CV accru peut aussi s'appliquer aux patients auxquels la sibutramine peut être prescrite, puisque les patients en surcharge pondérale ou obèses sont susceptibles de présenter un risque de maladie cardiovasculaire.

La comparaison entre les patients répondeurs traités par la sibutramine et les patients non répondeurs traités par le placebo (bien que cette comparaison puisse être influencée par des différences comportementales, notamment le respect du régime et la pratique d'exercice physique, et qu'elle ne constitue pas une comparaison logique ou scientifique recommandée) donne le rapport bénéfice-risque le plus favorable pour la sibutramine. Même dans ce cas de «scénario le plus favorable», environ 1400 patients devraient recevoir un traitement par la sibutramine pour prévenir un événement CV. D'un autre côté, le fait de comparer les répondeurs à la sibutramine aux répondeurs au placebo (une comparaison qui ignore l'observation qu'un nombre plus élevé de patients ont atteint une perte de poids de 5 % sous sibutramine par rapport à celui des patients sous placebo) révèle qu'il faudrait exposer 347 patients à la sibutramine pour que survienne un événement CV supplémentaire.

Le CHMP a estimé que l'indication et les contre-indications actuellement approuvées engendrent déjà des restrictions substantielles et qu'il ne serait pas pratique d'en augmenter le nombre. En outre, bien que des tests très perfectionnés de dépistage des maladies CV soient disponibles, ces tests ne sont ni fiables pour prédire des événements CV futurs, ni pratiques pour la détection d'une maladie CV avant un traitement par la sibutramine. Lors de sa réunion de décembre 2009, le CHMP a donc adopté, suite

à l'explication orale des TAMM, une liste de questions en suspens, demandant aux TAMM, sur la base des données de l'étude SCOUT, d'approfondir l'examen de la possibilité d'établir un rapport bénéfice/risque dans une population donnée de patients, de la preuve d'un quelconque effet favorable du traitement de la sibutramine comparé au traitement par le placebo et de mesures complémentaires de minimisation du risque. Le CHMP a également demandé une réunion du groupe consultatif scientifique (SAG) sur le diabète et l'endocrinologie en janvier, pour apporter une contribution supplémentaire de la part des experts.

Des données stratifiées par groupe de risque CV montrent que le groupe «CV + DS» (maladie cardiovasculaire plus diabète sucré ou de type 2) présentait le risque d'ECPE le plus élevé, suivi du groupe «CV seul» (maladie cardiovasculaire) et du groupe «DS seul» (diabète de type 2). Cependant, bien qu'il n'y ait pas eu de preuve de risque accru d'ECPE ou de mortalité dans le groupe DS seul, la preuve d'un bénéfice a été considérée comme étant faible. De plus, une augmentation de la durée d'utilisation avait tendance à accroître le risque d'ECPE non fatals dans ce sous-groupe et le point d'estimation des ECPE non fatals tendait vers la nocivité au temps trois ans. Le CHMP a également suggéré que l'influence du sexe des patients dans ce sous-groupe (61% de femmes contre 32 à 37 % dans le groupe CV seul et 36 % dans le groupe CV + DS) mérite d'être prise en compte, dans la mesure où l'analyse de régression de Cox suggère que les femmes ont un risque d'ECPE inférieur de 40 % à celui des hommes. La courbe de Kaplan-Meier montre une augmentation précoce du risque d'ECPE et un accroissement du risque d'ECPE non fatals apparaissant encore plus rapidement. Les TAMM ont aussi insisté sur le bénéfice de la perte de poids induite par la sibutramine pendant la période de «lead-in» et ont suggéré que cela devait introduire un biais dans les résultats du groupe placebo. Ce point a été reconnu, mais le CHMP a estimé que les données montrent que le risque d'événements CV chez les patients ayant continué le traitement par la sibutramine était plus élevé que chez ceux qui ont poursuivi avec le placebo. De plus, le CHMP a pris note de l'exclusion de 231 patients à haut risque présentant une augmentation du RC et/ou de la PA pendant la période de «lead-in», ce qui est susceptible de diluer et de sous-estimer le risque réel d'événements CV dans le bras sibutramine, car il est improbable qu'une surveillance régulière et minutieuse de la PA et du RC puisse être pleinement mise en œuvre en pratique clinique. Les TAMM ont présenté des données sur les améliorations de marqueurs de substitution associés au traitement par la sibutramine, mais le CHMP a constaté que malgré ces effets il avait été observé un risque cardiovasculaire accru et qu'il n'y avait pas d'autres bénéfices en dehors de ceux indirectement liés à la perte de poids.

Le CHMP a évalué les mesures de minimisation du risque proposées, mais n'a constaté aucun changement concernant la population indiquée actuellement, ni tests supplémentaires pour dépister des maladies cardiovasculaires ignorées autres que celles déjà énumérées dans le RCP. Le CHMP a reconnu qu'il est difficile d'identifier et d'exclure des patients présentant un risque de maladie CV, car l'obésité est elle-même un facteur de risque pour les maladies CV. Les mesures proposées pour les professionnels de la santé (notamment les lettres d'information DHCP de communication directe aux professionnels de la santé, les documents de type questions-réponses, un centre d'appel et un site web sécurisé, ainsi que des registres d'enregistrement des patients pour les suivre) n'ont pas été considérées comme susceptibles de diminuer le risque pour les patients ou de permettre d'identifier les patients présentant une maladie CV ignorée, car les complications athérosclérotiques ne peuvent pas être diagnostiquées par des mesures de la PA, du RC ou du poids. Une révision de l'emballage visant à restreindre la disponibilité à la délivrance pour 1 mois n'a pas été jugée susceptible de réduire le risque cardiovasculaire accru associé à la sibutramine, et la limitation à un mois de prescription peut ne pas être appropriée pour un produit prescrit en soin principal pour une maladie dont la prévalence augmente. En outre, étant donné la nette divergence des risques entre les patients traités par la sibutramine et ceux traités par le placebo dès le début de la thérapie, le CHMP n'était pas d'accord avec le fait que les données justifient une durée de traitement d'un an. De même, le cycle annuel proposé pour le rapport de pharmacovigilance a été considéré comme incapable de favoriser le respect du RCP en ce qui concerne la prescription. En conclusion, le CHMP a estimé que les mesures de minimisation du risque proposées étaient insuffisantes pour assurer le respect du RCP ou pour assurer une minimisation suffisante des risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires potentiels.

Rapport bénéfice-risque

En conclusion, l'avis du CHMP était que les résultats de l'étude SCOUT suscitent des inquiétudes. Bien que la plupart des patients inclus dans l'étude SCOUT ne se voient normalement pas prescrire de la sibutramine, puisque ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une maladie CV connue, un risque CV accru concerne également l'utilisation clinique de la sibutramine, car les patients en surcharge pondérale ou obèses sont susceptibles de présenter un risque de maladie CV. De plus, il est impossible d'exclure les patients présentant une maladie cardiovasculaire ignorée des groupes prenant de la sibutramine, même en mettant en place des mesures de minimisation du risque. L'étude SCOUT a été mise en œuvre en tant qu'étude de supériorité, pour montrer une diminution de la fréquence d'ECPE chez les patients traités par la sibutramine par comparaison avec celle des patients sous placebo. Eu égard à l'efficacité modeste et aux risques connus que présente la sibutramine, la preuve statistiquement solide d'un risque accru d'IM et de crise cardiaque non fatals chez les patients présentant une maladie CV ou un diabète de type 2 et placés sous traitement par la sibutramine par rapport aux patients sous placebo suscite une très forte inquiétude. L'utilisation actuelle de la sibutramine est déjà considérablement restreinte par le RCP et aucune nouvelle limitation utile ou pratique n'a été identifiée. De plus, il n'a pas été possible, sur la base des données de l'étude SCOUT ou d'autres études publiées ou non publiées, d'identifier des groupes de patients qui pourraient tirer un bénéfice de l'utilisation de la sibutramine sans un risque cardiovasculaire accru. D'autres effets bénéfiques chez les patients en ce qui concerne d'autres classes de systèmes d'organes n'ont pas été démontrés de façon convaincante.

À la lumière des résultats ci-dessus, le CHMP a conclu que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de la sibutramine n'est pas jugé favorable et a recommandé la suspension des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments contenant de la sibutramine mentionnés à l'annexe I.

MOTIFS DE LA SUSPENSION DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Le comité a pris en compte les données de l'étude SCOUT, les réponses des TAMM aux questions du CHMP, le rapport du SAG sur le diabète et l'endocrinologie, ainsi que les discussions menées au sein du comité.

Considérant que

- le comité a examiné la procédure au titre de l'article 107 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les médicaments contenant de la sibutramine;
- le comité a conclu que l'étude SCOUT montrait un risque accru d'événements cardiovasculaires graves chez les sujets présentant une maladie cardiovasculaire et utilisant la sibutramine, et du fait que les sujets obèses sont susceptibles de présenter un risque de maladie cardiovasculaire, les risques identifiés dans l'étude SCOUT sont considérés comme concernant l'usage clinique de la sibutramine;
- le comité a estimé que les inquiétudes en matière de sécurité cardiovasculaire ne sont pas suffisamment compensées par des effets bénéfiques de la sibutramine, dans la mesure où la perte de poids obtenue, en moyenne, avec le médicament est modeste et peut ne pas se maintenir après l'arrêt du traitement;
- le comité a par ailleurs considéré qu'une population de patients dans laquelle les médicaments contenant de la sibutramine présentent un rapport bénéfice-risque clairement positif ne peut être identifiée sur la base des données actuelles;
- le comité a estimé que les mesures de minimisation du risque proposées par les TAMM n'assureront pas le respect du RCP ou une protection suffisante de la santé publique,

le CHMP a conclu que le rapport bénéfice/risque des médicaments contenant de la sibutramine est défavorable au vu des résultats de l'étude SCOUT et est jugé négatif.

Conformément aux dispositions de l'article 107, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a adopté un avis recommandant la suspension des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments contenant de la sibutramine (voir annexe 1). Le CHMP a également considéré qu'il est nécessaire de prendre des mesures temporaires et recommande par conséquent à la Commission européenne que la commercialisation et l'utilisation des médicaments contenant de la sibutramine soient aussitôt suspendues dans tous les États membres concernés de l'UE, en attendant l'adoption des mesures finales.

Pour que la suspension soit levée, il faudrait que les titulaires des autorisations de mise sur le marché présentent des données convaincantes pour identifier une population de patients dans laquelle une efficacité durable et cliniquement importante des médicaments contenant de la sibutramine peut être démontrée et dans laquelle le bénéfice est nettement supérieur aux risques qu'ils présentent (voir annexe III).

ANNEXE III
CONDITIONS DE LA LEVÉE DE LA SUSPENSION

Pour que la suspension soit levée, il faudrait que les titulaires des autorisations de mise sur le marché présentent aux autorités nationales compétentes les éléments suivants:

des données convaincantes pour identifier une population de patients dans laquelle une efficacité durable et cliniquement importante des médicaments contenant de la sibutramine peut être démontrée et dans laquelle le bénéfice est nettement supérieur aux risques qu'ils présentent.