

ANEXA I

**LISTĂ CU DENUMIREA COMERCIALĂ, FORMA FARMACEUTICĂ A
MEDICAMENTULUI, CALEA DE ADMINISTRARE ȘI DEȚINĂTORII
AUTORIZAȚILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ ÎN STATELE MEMBRE (UE/AEE)**

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentra ție</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Austria	Abbott GmbH Perfektastraße 84A A-1230 Viena Austria	Reductil 10 mg - Hartkapseln	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Austria	Abott GmbH Perfektastraße 84A A-1230 Viena Austria	Reductil 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Austria	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Olanda	Sibutramin Teva 10 mg Kapseln	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Austria	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Olanda	Sibutramin Teva 15 mg Kapseln	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Belgia	Abbott SA rue du Bosquet 2 1348 Ottignies/LLN Belgia	Reductil 10 mg	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Belgia	Abbott SA rue du Bosquet 2 1348 Ottignies/LLN Belgia	Reductil 15 mg	15 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Belgia	Sandoz NV Telecom Gardens Medialaan 40 1800 Vilvoorde Belgia	Sibutramin Sandoz 10 mg	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Belgia	Sandoz NV Telecom Gardens Medialaan 40 1800 Vilvoorde Belgia	Sibutramin Sandoz 15 mg	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Belgia	Teva pharma belgium Laarstraat 16 2610 Wilrijk Belgia	Sibutramin Teva 10 mg	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Belgia	Teva pharma belgium Laarstraat 16 2610 Wilrijk Belgia	Sibutramin Teva 15 mg	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Bulgaria	Abbott GmbH & Co KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germania	Reductil	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Bulgaria	Abbott GmbH & Co KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germania	Reductil	15 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Bulgaria	Sandoz d.d., Verovskova 57 SI - 1000 Ljubljana Slovenia	Sibutramin Sandoz	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Bulgaria	Sandoz d.d. Verovskova 57 SI - 1000 Ljubljana Slovenia	Sibutramin Sandoz	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Bulgaria	Zentiva k.s. U kabelovny 130 102 37 Praga 10 Republica Cehă	Lindaxa	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Bulgaria	Zentiva k.s. U kabelovny 130 102 37 Praga 10 Republica Cehă	Lindaxa	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Bulgaria	Teva Pharmaceuticals Bulgaria EOOD 15 N.V. Gogol str. Sredetz district 1124 Sofia Bulgaria	Meissa	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Bulgaria	Teva Pharmaceuticals Bulgaria EOOD 15 N.V. Gogol str. Sredetz district 1124 Sofia Bulgaria	Meissa	15 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Republica Cehă	Abbott GmbH &Co.KG Max-Planck-Ring-2 65202 Wiesbaden Germania	MERIDIA 10 MG	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Republica Cehă	Abbott GmbH &Co.KG Max-Planck-Ring-2 65202 Wiesbaden Germania	MERIDIA 15 MG	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Republica Cehă	Zentiva, k.s. U kabelovny 130, 102 37 Praga 10 Republica Cehă	LINDAXA 10	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Republica Cehă	Zentiva, k.s. U kabelovny 130, 102 37 Praga 10 Republica Cehă	LINDAXA 15	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Republica Cehă	TEVA Pharmaceuticals ČR,s.r.o. Radlická 3185/Ic 150 00 Praga 5 Republica Cehă	SIBUTRAMIN-TEVA 10 MG TOBOLKY	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Republica Cehă	TEVA Pharmaceuticals ČR,s.r.o. Radlická 3185/Ic 150 00 Praga 5 Republica Cehă	SIBUTRAMIN-TEVA 15 MG TOBOLKY	15 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Danemarca	Abbott Scandinavia AB Postboks 509 SE-169 29, Solna Suedia	Reductil	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Danemarca	Abbott Scandinavia AB Postboks 509 SE-169 29, Solna Suedia	Reductil	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Danemarca	1A Farma A/S Herstedøstervej 27-29 DK-2620 Albertslund Danemarca	Sibutramin "1A Farma"	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Danemarca	1A Farma A/S Herstedøstervej 27-29 DK-2620 Albertslund Danemarca	Sibutramin "1A Farma"	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Danemarca	Sandoz A/S C. F. Tietgens Boulevard 40 DK-5220 Odense SØ Danemarca	Sibutramin "Sandoz"	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Danemarca	Sandoz A/S C. F. Tietgens Boulevard 40 DK-5220 Odense SØ Danemarca	Sibutramin "Sandoz"	15 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Danemarca	Teva Danmark A/S Østergade 38 DK-1100 København K Danemarca	Sibutramin "Teva"	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Danemarca	Teva Danmark A/S Østergade 38 DK-1100 København K Danemarca	Sibutramin "Teva"	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Estonia	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germania	REDUCTIL	10mg	Capsule tari	Administrare orală
Estonia	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germania	REDUCTIL	15mg	Capsule tari	Administrare orală
Estonia	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovenia	SIBUTRIL	10mg	Capsule tari	Administrare orală
Estonia	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovenia	SIBUTRIL	15mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Estonia	Zentiva, k.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Praga 10 Republica Cehă	LINDAXA 10	10mg	Capsule tari	Administrare orală
Estonia	Zentiva, k.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Praga 10 Republica Cehă	LINDAXA 15	15mg	Capsule tari	Administrare orală
Estonia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Olanda	SIBUTRAMINE TEVA	10mg	Capsule tari	Administrare orală
Estonia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Olanda	SIBUTRAMINE TEVA	15mg	Capsule tari	Administrare orală
Finlanda	Abbott Scandinavia AB P.O. Box 509 16929 Solna Suedia	Reductil	10 mg, 15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Finlanda	Sandoz A/S C.F. Tietgens Boulevard 40 5220 Odense SØ Danemarca	Sibutramin Sandoz	10 mg, 15 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Finland	Teva Sweden AB Järnvägsgatan 11 Box 1070 25110 Helsingborg Suedia	Sibutramine Teva	10 mg, 15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Franța	ABBOTT France 10, RUE D'ARCUEIL SILIC 233 94528 RUNGIS CEDEX FRANȚA	SIBUTRAL 10 mg, gélule	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Franța	ABBOTT France 10, RUE D'ARCUEIL SILIC 233 94528 RUNGIS CEDEX FRANȚA	SIBUTRAL 15 mg, gélule	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Germania	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germania	Reductil 10 mg Hartkapseln	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Germania	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germania	Reductil 15 mg Hartkapseln	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Germania	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germania	Zelium 10 mg Hartkapseln	10 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Germania	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germania	Zelium 15 mg Hartkapseln	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Germania	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germania	Reduxade 10 mg Hartkapseln	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Germania	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germania	Reduxade 15 mg Hartkapseln	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Germania	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 82041 Oberhaching Germania	Sibutramin - 1A Pharma 10 mg Hartkapseln	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Germania	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 82041 Oberhaching Germania	Sibutramin - 1A Pharma 15 mg Hartkapseln	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Germania	HEXAL AG Postfach 1263 83602 Holzkirchen Germania	Sibutramin-HEXAL 10 mg Hartkapseln	10 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Germania	HEXAL AG Postfach 1263 83602 Holzkirchen Germania	Sibutramin-HEXAL 15 mg Hartkapseln	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Grecia	Abbott Laboratories (Hellas) S.A. 512, Vouliagmenis Avenue GR 17456, Alimos Athens Greece	Reductil	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Grecia	Abbott Laboratories (Hellas) S.A. 512, Vouliagmenis Avenue GR 17456, Alimos Atena Grecia	Reductil	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Grecia	Teva Pharmaceuticals Europe B.V. European Headquarters Computerweg 10 3542 DR Utrecht Olanda	Sibutramine/Teva	10mg	Capsule tari	Administrare orală
Grecia	Teva Pharmaceuticals Europe B.V. European Headquarters Computerweg 10 3542 DR Utrecht Olanda	Sibutramine/Teva	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Ungaria	Zentiva k. s. U Kabelovny 130 102 37 Praga 10 Republica Cehă	LINDAXA	10mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Ungaria	Zentiva k. s. U Kabelovny 130 102 37 Praga 10 Republica Cehă	LINDAXA	15mg	Capsule tari	Administrare orală
Ungaria	Teva Magyarország zrt. Rákóczi út 70-72. 1074 Budapesta Ungaria	MINIMECTIL	10mg	Capsule tari	Administrare orală
Ungaria	Teva Magyarország zrt. Rákóczi út 70-72. 1074 Budapesta Ungaria	MINIMECTIL	15mg	Capsule tari	Administrare orală
Ungaria	Abbott Laboratories Kft. Teve u. 1/a-c 1139 Budapesta Ungaria	REDUCTIL	10mg	Capsule tari	Administrare orală
Ungaria	Abbott Laboratories Kft. Teve u. 1/a-c 1139 Budapesta Ungaria	REDUCTIL	15mg	Capsule tari	Administrare orală
Islanda	Abbott Scandinavia Gårdsvägen 8 Box 5091 SE-169 29 Solna Suedia	Reductil	10 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentra ție</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Islanda	Abbott Scandinavia Gårdsvägen 8 Box 5091 SE-169 29 Solna Suedia	Reductil	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Irlanda	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 Dr Utrecht Olanda	Sibutramine Teva 10 mg Capsule	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Irlanda	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 Dr Utrecht Olanda	Sibutramine Teva 15 mg Capsule	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Irlanda	Abbott Laboratories Ireland Ltd 4051 Kingswood Drive Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda	Reductil 10 mg capsule tari	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Irlanda	Abbott Laboratories Ireland Ltd 4051 Kingswood Drive Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda	Reductil 15 mg capsule tari	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Irlanda	Rowex Ltd Bantry Co.Cork Irlanda	Sitrane 10 mg capsule tari	10 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Irelanda	Rowex Ltd Bantry Co.Cork Irelanda	Sitrane 15 mg capsule tari	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Italia	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italia	REDUXATE	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Italia	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italia	REDUXATE	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Italia	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italia	ECTIVA	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Italia	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italia	ECTIVA	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Italia	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italia	REDUCTIL	10 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Italia	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italia	REDUCTIL	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Letonia	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germania	Reductil 15 mg capsule tari	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Letonia	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germania	Reductil 10 mg capsule tari	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Letonia	Sandoz d.d. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Sibutril 15 mg capsule tari	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Letonia	Sandoz d.d. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Sibutril 10 mg capsule tari	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Lituania	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germania	Reductil	10 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentra ție</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Lituania	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germania	Reductil	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Lituania	Zentiva k. s. U kabelovny 130 10237 Prague 10 Dolni Mecholupy Republica Cehă	Lindaxa	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Lituania	Zentiva k. s. U kabelovny 130 10237 Prague 10 Dolni Mecholupy Republica Cehă	Lindaxa	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Lituania	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Sibutril	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Lituania	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovenia	Sibutril	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Lituania	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Olanda	Sibutramine Teva	10 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Lituania	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Olanda	Sibutramine Teva	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Luxembourg	Abbott Laboratoires 2,rue du Bosquet B- 1348 Ottignies L.L.N. Belgia	Reductil	10mg	Capsule tari	Administrare orală
Luxembourg	Abbott Laboratoires 2, rue du Bosquet B- 1348 Ottignies L.L.N. Belgia	Reductil	15mg	Capsule tari	Administrare orală
Malta	Abbott Laboratories Limited Queenborough Kent ME11 5EL Marea Britanie	Reductil	10mg	Capsule tari	Administrare orală
Malta	Abbott Laboratories Limited Queenborough Kent ME11 5EL Marea Britanie	Reductil	15mg	Capsule tari	Administrare orală
Olanda	Abbott B.V. Siriusdreef 51 2132 WT, Hoofddorp Olanda	Reductil 10 mg, capsule tari	10 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Olanda	Abbott B.V. Siriusdreef 51 2132 WT, Hoofddorp Olanda	Reductil 15 mg, capsule tari	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Olanda	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH, Almere Olanda	Sibutramine HCL monohidrat Sandoz 10 mg, capsule tari	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Olanda	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH, Almere Olanda	Sibutramine HCL monohidrat Sandoz 15 mg, capsule tari	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Olanda	Medcor Pharmaceuticals B.V. Ketelmeerstraat 142-144 8226 JX, Lelystad Olanda	Reductil 15 mg, capsule	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Olanda	Medcor Pharmaceuticals B.V. Ketelmeerstraat 142-144 8226 JX, Lelystad Olanda	Reductil 10 mg, capsule	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Olanda	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2031 GA, Haarlem Olanda	Sibutramine HCL- monohidraat 10 mg PCH, capsule	10 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Olanda	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2031 GA, Haarlem Olanda	Sibutramine HCL- monohidrat 15 mg PCH, capsule	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Norvegia	Abbott Scandinavia AB Box 509 169 29 Solna Suedia	REDUCTIL	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Norvegia	Abbott Scandinavia AB Box 509 169 29 Solna Suedia	REDUCTIL	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Norvegia	Euromedica Norge AS Jerikoveien 28 C 1067 Oslo Norvegia	REDUCTIL	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Norvegia	Euromedica Norge AS Jerikoveien 28 C 1067 Oslo Norvegia	REDUCTIL	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Norvegia	Sandoz A/ Edvard Thomsens Vej 14 2300 København S Danemarca	SIBUTRAMIN SANDOZ	10 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Norvegia	Sandoz A/ Edvard Thomsens Vej 14 2300 København S Danemarca	SIBUTRAMIN SANDOZ	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Polonia	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. 53 Emilii Plater St. 00-113 Warsaw Polonia	Afibron	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Polonia	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. 53 Emilii Plater St. 00-113 Warsaw Polonia	Afibron	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Polonia	Zentiva a.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Praga 10 Republica Cehă	Lindaxa 10	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Polonia	Zentiva a.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Praga 10 Republica Cehă	Lindaxa 15	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Polonia	Abbott Laboratories Poland Sp. z o. o. ul. Postępu 18A 02-676 Warsaw Polonia	Meridia 10	10 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Polonia	Abbott Laboratories Poland Sp. z o. o. ul. Postępu 18A 02-676 Warsaw Polonia	Meridia 15	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Polonia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria	Obesan	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Polonia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Austria	Obesan	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Polonia	1A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 82041 Oberhaching	Sibutramine-1A Pharma	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Polonia	1A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 82041 Oberhaching Germania	Sibutramine-1A Pharma	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Polonia	Biofarm Sp. z o.o. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznan Polonia	Zelixa	10 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentra ție</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Polonia	Biofarm Sp. z o.o. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznan Polonia	Zelixa	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	ABBOTT LABORATORIOS, LDA Estrada Alfragide 67-AlfraparK- Edificio D, 2610-008 AMADORA Portugalia	Zelium	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	ABBOTT LABORATORIOS, LDA Estrada Alfragide 67-AlfraparK- Edificio D, 2610-008 AMADORA Portugalia	Zelium	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	ABBOTT LABORATORIOS, LDA Estrada Alfragide 67-AlfraparK- Edificio D, 2610-008 AMADORA Portugalia	Reductil	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	ABBOTT LABORATORIOS, LDA Estrada Alfragide 67-AlfraparK- Edificio D, 2610-008 AMADORA Portugalia	Reductil	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edificio 1 - 3 2740-264 Porto Salvo Portugalia	Sibutramina Teva	10 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Portugalia	Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 1 - 3 2740-264 Porto Salvo Portugalia	Sibutramina Teva	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Solufarma - Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda. Rua do Tejo, 56 - 9º A Esq 2775-325 Parede Portugalia	Sibutramina Sibulaite	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Solufarma - Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda Rua do Tejo, 56 - 9º A Esq 2775-325 Parede Portugalia	Sibutramina Sibulaite	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Solufarma - Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda Rua do Tejo, 56 - 9º A Esq 2775-325 Parede Portugalia	Sibutramina Solufarma	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Solufarma - Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda Rua do Tejo, 56 - 9º A Esq 2775-325 Parede Portugalia	Sibutramina Solufarma	15 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Portugalia	Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Farmoz	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Farmoz	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Pentafarma - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, nº2 - Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Egostar	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Pentafarma - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, nº2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Egostar	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Pentafarma - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, nº2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Blixie	10 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Portugalia	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Blixie	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Atrolex	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Atrolex	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Argam	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Argam	15 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Portugalia	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Orexinib	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Orexinib	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Snomas	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Snomas	15 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Portugalia	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Arpedex	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Arpedex	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Marcoliz	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Marcoliz	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Ocam	10 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentra ție</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Portugalia	Tecnimedede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Ocram	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Verum Pharma - Produtos Farmacêuticos - Unipessoal, Lda Av. Sidónio Pais, n.º 24, rés-do-chão esq São Sebastião da Pedreira 1000 Lisboa Portugalia	Sibutramina Strami	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Verum Pharma - Produtos Farmacêuticos - Unipessoal, Lda Av. Sidónio Pais, n.º 24, rés-do-chão esq, São Sebastião da Pedreira 1000 Lisboa Portugalia	Sibutramina Strami	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Tecnimedede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Fililex	10 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Portugalia	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina Fililex	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina West Pharma	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugalia	Sibutramina West Pharma	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalia	Sibutramina Generis	8.37 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugalia	Sibutramina Generis	12.556 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Portugalia	Sandoz Farmacêutica, Lda. Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra Portugalia	Sibutramina Sandoz	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Portugalia	Sandoz Farmacêutica, Lda. Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra Portugalia	Sibutramina Sandoz	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
România	Abbott GmbH & Co.KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germania	REDUCTIL 10 mg, capsule	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
România	Abbott GmbH & Co.KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Germania	REDUCTIL 15 mg, capsule	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
România	SANDOZ S.R.L. ROMÂNIA Str. Livezeni nr. 7A, Târgu Mureș, România	MINIMACIN 10 mg, capsule	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
România	SANDOZ S.R.L. ROMÂNIA Str. Livezeni nr. 7A, Târgu Mureș, România	MINIMACIN 15 mg, capsule	15 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
România	S.C. TERAPIA S.A. Str. Fabricii, nr. 124, Cluj-Napoca, România	SILUTON 10 mg, capsule	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
România	S.C. TERAPIA S.A. Str. Fabricii, nr. 124, Cluj-Napoca, România	SILUTON 15 mg, capsule	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
România	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L. Str. Domnița Ruxandra nr 12, parter, Sector 2, București România	SIBUTRAMINĂ TEVA 10 mg, capsule	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
România	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L. Str. Domnița Ruxandra nr 12, parter, Sector 2, București România	SIBUTRAMINĂ TEVA 15 mg, capsule	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
România	ZENTIVA a.s., U kabelovny 130, 102 37 Praga-10 Dolní Měcholupy, Republica Cehă	LINDAXA 10 mg, capsule	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
România	ZENTIVA a.s., U kabelovny 130, 102 37 Praga-10 Dolní Měcholupy Republica Cehă	LINDAXA 15 mg, capsule	15 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Slovacia	Zentiva, k.s. Evropská 846/176a 160 00 Praga 6 Republica Cehă	LINDAXA 10	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Slovacia	Zentiva, k.s. Evropská 846/176a 160 00 Praha 6 Republica Cehă	LINDAXA 15	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Slovacia	TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Teslova 26, 821 02, Bratislava Republica Cehă	Sibutramin - Teva 10 mg kapsuly	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Slovacia	TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Teslova 26, 821 02 Bratislava Republica Cehă	Sibutramin - Teva 15 mg kapsuly	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Slovacia	Abbott Laboratories Slovakia s.r.o. Karadžicova 10 821 08 Bratislava Republica Cehă	Reductil 10 mg	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Slovacia	Abbott Laboratories Slovakia s.r.o. Karadžicova 10 821 08 Bratislava Republica Cehă	Reductil 15 mg	15 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Slovenia	Abbott Laboratories d.o.o. Dolenjska c. 242c SI-1000 Ljubljana Slovenia	Reductil 10 mg trde kapsule	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Slovenia	Abbott Laboratories d.o.o. Dolenjska c. 242c SI-1000 Ljubljana Slovenia	Reductil 15 mg trde kapsule	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Slovenia	Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova c. 57 SI-1000 Ljubljana Slovenia	Sibutramin Lek 10 mg trde kapsule	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Slovenia	Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova c. 57 SI-1000 Ljubljana Slovenia	Sibutramin Lek 15 mg trde kapsule	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Spania	ABBOTT LABORATORIES, S.A. Avda. de Burgos 28050 Madrid Spania	REDUCTIL	10mg	Capsule tari	Administrare orală
Spania	ABBOTT LABORATORIES, S.A. Avda. de Burgos 28050 Madrid Spania	REDUCTIL	15 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Spania	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L. Guzmán el Bueno 133 Edificio Britania 4ºIzq. 28003 MADRID Spania	SIBUTRAMINA TEVA	10mg	Capsule tari	Administrare orală
Spania	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L. Guzmán el Bueno 133 Edificio Britania 4ºIzq. 28003 MADRID Spania	SIBUTRAMINA TEVA	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Spania	IDIFARMA, DESARROLLO FARMACEUTICO Polígono Mocholí. Plaza CEIN 5, Nave B-14Noain (Navarra) Spania	SIBUTRAMINA IDIFARMA	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Spania	IDIFARMA, DESARROLLO FARMACEUTICO. Polígono Mocholí. Plaza CEIN 5, Nave B-14Noain (Navarra) Spania	SIBUTRAMINA IDIFARMA	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Suedia	Abbott Scandinavia AB Box 509 169 29 Solna Suedia	Reductil	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Suedia	Abbott Scandinavia AB Box 509 169 29 Solna Suedia	Reductil	15 mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentrație</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Suedia	Sandoz A/S, C.F. Tietgens Boulevard 40 DK-5220 Odense SØ Danemarca	Sibutramin Sandoz	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Suedia	Sandoz A/S, C.F. Tietgens Boulevard 40 DK-5220 Odense SØ Danemarca	Sibutramin Sandoz	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Suedia	Teva Sweden AB Box 1070 251 10 Helsingborg Suedia	Sibutramine Teva	10 mg	Capsule tari	Administrare orală
Suedia	Teva Sweden AB Box 1070 251 10 Helsingborg Suedia	Sibutramine Teva	15 mg	Capsule tari	Administrare orală
Marea Britanie	Abbott Laboratories Limited Queenborough Kent ME11 5EL Marea Britanie	Reductil 10mg	10mg	Capsule tari	Administrare orală
Marea Britanie	Abbott Laboratories Limited Queenborough Kent ME11 5EL Marea Britanie	Reductil 15mg	15mg	Capsule tari	Administrare orală

<u>State Membre UE/AEE</u>	<u>Deținătorul autorizației de punere pe piață</u>	<u>Denumire comercială</u>	<u>Concentra ție</u>	<u>Forma farmaceutică</u>	<u>Cale de administrare</u>
Marea Britanie	Teva UK Limited Brampton Road Hampden Park Eastbourne, East Sussex BN22 9AG Marea Britanie	Sibutramine Hydrochloride 10mg Capsule	10mg	Capsule tari	Administrare orală
Marea Britanie	Teva UK Limited Brampton Road Hampden Park Eastbourne, East Sussex BN22 9AG Marea Britanie	Sibutramine Hydrochloride 15mg Capsule	15mg	Capsule tari	Administrare orală

ANEXA II

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE DE SUSPENDARE A AUTORIZAȚIILOR DE
PUNERE PE PIAȚĂ**

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

REZUMAT GENERAL AL EVALUĂRII ȘTIINȚIFICE PENTRU PRODUSELE MEDICAMENTOASE CARE CONȚIN SIBUTRAMINĂ (A SE VEDEA ANEXA I)

Sibutramina este un inhibitor al recaptării serotoninei și noradrenalinei cu administrare orală, care este indicat ca terapie adjuvantă pentru pacienții adulți în cadrul unui program de control al greutateii, incluzând scăderea în greutate și menținerea scăderii în greutate. Sibutramina trebuie utilizată în asocieră cu un regim alimentar sărac în calorii și cu activitate fizică la

- pacienți cu obezitate de cauză nutrițională și un indice al masei corporale (IMC) de 30 kg/m² sau mai mare.

- pacienți cu exces ponderal de cauză nutrițională și un IMC de 27 kg/m² sau mai mare, dacă sunt prezenți alți factori de risc asociați cu obezitatea cum ar fi diabet de tip 2 sau dislipidemie.

În UE, sibutramina a fost autorizată pentru prima dată în ianuarie 1999. O sesizare în temeiul articolului 31 a fost inițiată în martie 2002 în urma unor motive de îngrijorare legate de siguranță bazate pe reacții adverse fatale. Nu s-a ajuns la nicio concluzie fermă în ceea ce privește aceste reacții și, pe baza datelor disponibile referitoare la sibutramină, CHMP a considerat, prin urmare, raportul risc/beneficiu drept favorabil și a adoptat un aviz prin care recomanda menținerea autorizațiilor de punere pe piață. Cu toate acestea, deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață (DAPP) li s-a cerut să efectueze un studiu de amploare privind efectele cardiovasculare, conceput să compare sibutramina cu placebo în cadrul tratamentului standard pentru controlul greutateii la subiecți supraponderali sau obezi cu vârste de cel puțin 55 de ani, expuși riscului de evenimente cardiovasculare (CV) pe baza antecedentelor de boală documentată sau a prezenței altor factori de risc CV cum ar fi diabetul. Studiul privind efectele cardiovasculare ale sibutraminei (Sibutramine Cardiovascular Outcomes - SCOUT) a fost inițiat în ianuarie 2003.

O procedură în temeiul articolului 107 din Directiva 2001/83/CE a fost inițiată în noiembrie 2009 pe baza rezultatelor preliminare ale studiului SCOUT, care sugerau un risc cardiovascular crescut în cazul tratamentului cu sibutramină comparativ cu placebo. CHMP a adoptat o listă de întrebări prin care solicita DAPP să discute rezultatele studiului SCOUT, axându-se, în special, pe abandonuri, reacții adverse, date statistice și implicațiile datelor privind raportul risc/beneficiu și măsurile de reducere la minimum a riscului. SCOUT a fost conceput statistic ca studiu de superioritate cu scopul de a demonstra o reducere a ratei evenimentelor CV rezultate primare (POE, incluzând infarct miocardic (IM) non-fatal, accident cerebrovascular non-fatal, stop cardiac resuscitat și deces cardiovascular din cauză de IM sau accident cerebrovascular) la pacienții tratați cu sibutramină comparativ cu placebo. În consecință, motivul de îngrijorare exprimat de CHMP a fost reprezentat de faptul că o creștere a ratelor de POE în ramura cu sibutramină comparativ cu placebo este, de fapt, suficientă pentru a fi statistic semnificativă.

În urma evaluării răspunsurilor DAPP, CHMP a considerat că rezultatele studiului SCOUT furnizează dovezi ale creșterii riscurilor cardiovasculare și cerebrovasculare asociate cu utilizarea sibutraminei la pacienți cu risc ridicat. Tratamentul cu sibutramină a generat o incidență mai mare a POE (în special infarct miocardic non-fatal și accident cerebrovascular non-fatal) comparativ cu placebo la pacienți cu antecedente de boală cardiovasculară (acești pacienți au fost confirmați ca fiind în neconformitate cu Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP)). La pacienții tratați în acord cu RCP-ul aprobat, respectiv, pacienți în situație de conformitate, care au reprezentat mai puțin de 10% din pacienții înscriși, s-a observat un risc ușor crescut numeric de evenimente cardiovasculare în comparație cu placebo, deși cifrele sunt mici, iar intervalele de încredere sunt mari în această subgrupă. Sibutramina a crescut considerabil tensiunea arterială (TA) și ritmul cardiac (RC) în comparație cu placebo (deși ambele au redus tensiunea arterială diastolică și ritmul cardiac la pacienții cu scădere în greutate), ceea ce este posibil să fi contribuit la diferența observată dintre ratele de evenimente CV.

CHMP a concluzionat, de asemenea, că studiul SCOUT confirmă că sibutramina are, în medie, doar un efect modest asupra reducerii greutateii la pacienții obezi. Datele SCOUT indică un beneficiu mai scăzut față de studiile anterioare și față de meta-analiza realizată de Rucker *et al.* (2007). În cazul

tratamentului cu sibutramină, doar 30,4% din pacienți au prezentat un răspuns (definiți drept pacienții care au înregistrat o scădere a greutateii corporale de cel puțin 5% în decurs de 3 luni), comparativ cu 19,5% din pacienții tratați cu placebo. În faza de introducere (în care toți subiecții au fost tratați cu sibutramină), populația cu intenție de tratament (ITT) a obținut o scădere inițială medie în greutate de 2,6 kg în urma tratamentului cu sibutramină. Până la sfârșitul fazei de randomizare, pacienții tratați cu sibutramină au obținut o scădere medie suplimentară a greutateii de 0,91 kg, în timp ce grupa placebo a înregistrat o creștere medie de 1,02 kg comparativ cu măsurătorile de referință din faza de randomizare. Modificarea medie a greutateii de la valoarea de referință din perioada de introducere până la vizita finală din perioada de tratament arată astfel că pacienții tratați cu sibutramină au înregistrat o scădere în greutate mai mare cu 1,9 kg decât cei tratați cu placebo (3,5 kg față de 1,6 kg). Tratamentul cu sibutramină al tuturor pacienților în timpul fazei de introducere este posibil să fi contribuit la diferența mai mică de pierdere în greutate dintre pacienții tratați cu sibutramină și cei tratați cu placebo, observată în studiul SCOUT comparativ cu studiile anterioare. În toate studiile, inclusiv SCOUT, scăderea medie în greutate cu sibutramină a fost cu 2-4 kg mai mare decât cu placebo. După 12 luni de tratament, nu s-a obținut o scădere medie suplimentară a greutateii în cazul sibutraminei. În plus, menținerea pierderii în greutate după încetarea tratamentului este discutabilă. Deși pacienții tratați cu sibutramină, precum și pacienții tratați cu placebo au prezentat o scădere a ratelor de evenimente CV atunci când slăbeau față de cei care nu slăbeau, evenimentele CV erau mai numeroase în cazul utilizării de sibutramină comparativ cu placebo, sugerând că scăderea în greutate obținută cu sibutramină nu este suficientă pentru a contrabalansa efectele CV adverse asociate.

CHMP a remarcat că datele SCOUT demonstrează în mod clar că pacienții cu obezitate și boală CV cunoscută care iau sibutramină sunt expuși unui risc crescut de evenimente CV comparativ cu placebo. Pacienții tratați cu sibutramină în studiul SCOUT au prezentat o incidență mai mare statistic semnificativă a evenimentelor rezultate primare față de tratamentul cu placebo (raport de risc RR 1,161, $p=0,016$), determinată de IM non-fatal (RR 1,275, $p=0,022$) și accident cerebrovascular non-fatal (RR 1,354, 0,026). Aceste evenimente non-fatale sunt considerate grave și având potențial letal și pot fi asociate cu o morbiditate semnificativă. CHMP a considerat că un risc CV crescut este posibil să se aplice și pacienților cărora li se poate prescrie sibutramina întrucât pacienții supraponderali sau obezi sunt de natură să fie expuși riscului de boli cardiovasculare.

Compararea pacienților tratați cu sibutramină care au răspuns la tratament cu pacienții tratați cu placebo fără răspuns la tratament (deși această comparație poate fi influențată de diferențele comportamentale, incluzând respectarea regimului alimentar și a programului de activitate fizică, și nu reprezintă o comparație logică sau științifică) oferă cel mai favorabil raport risc/beneficiu pentru sibutramină. Chiar și în acest „scenariu optimist”, aproximativ 1400 de pacienți ar trebui tratați cu sibutramină pentru a preveni un eveniment CV. Pe de altă parte, compararea pacienților care au răspuns la sibutramină cu pacienții care au răspuns la placebo (o comparație care ignoră constatarea că mai mulți pacienți au obținut o scădere în greutate de 5% cu sibutramină față de cei cu placebo) relevă că numărul de pacienți expuși la sibutramină necesar pentru a se produce un eveniment CV suplimentar este de 347.

CHMP a considerat că indicația și contraindicațiile aprobate în prezent includ deja restricții substanțiale și că nu ar fi util să se adauge restricții suplimentare. În plus, deși sunt disponibile teste sofisticate de evaluare CV, aceste teste nu sunt nici sigure pentru predicția viitoarelor evenimente CV, nici utile în detectarea bolii CV înainte de tratamentul cu sibutramină. Prin urmare, în cadrul reuniunii din decembrie 2009, în urma explicației verbale a DAPP, CHMP a adoptat o listă de probleme nerezolvate, cerând DAPP să discute, de asemenea, pe baza datelor SCOUT, despre orice potențială populație de pacienți la care ar putea fi stabilit un raport risc/beneficiu pozitiv, despre dovezile unui eventual efect favorabil al tratamentului cu sibutramină comparativ cu placebo și despre alte măsuri de reducere la minimum a riscului. CHMP a solicitat, de asemenea, organizarea, în luna ianuarie, a unei reuniuni a Grupului științific consultativ (SAG) pentru diabet/endocrinologie pentru a oferi contribuții suplimentare ale experților.

Datele stratificate după grupa de risc CV indică faptul că grupa „CV + DZ” (boală cardiovasculară plus diabet zaharat de tip 2) avea cel mai mare risc de POE, urmat de grupa „numai CV” (boală

cardiovasculară) și de grupa „numai DZ” (numai diabet zaharat de tip 2). Cu toate acestea, deși nu existau dovezi ale unui risc crescut de POE sau mortalitate în cadrul grupei „numai DZ”, dovezile privind beneficiile a fost considerate neconcludente. În plus, o creștere a duratei de utilizare a tins să mărească riscul de POE non-fatale în această subgrupă, iar estimarea punctuală pentru POE non-fatale a avut o tendință spre nocivitate după trei ani. CHMP a sugerat, de asemenea, că influența sexului în această subgrupă (61% femei față de 32-37% în grupa „numai CV” și 36% în grupa „CV + DZ”) justifică luarea în considerare a acesteia, deoarece analiza de regresie Cox sugerează că femeile au un risc cu 40% mai mic de evenimente primare decât bărbații. Curba Kaplan-Meier arată un risc crescut prematur de POE și o creștere și mai prematură de POE non-fatale. DAPP au subliniat, de asemenea, beneficiul datorat scăderii în greutate induse de sibutramină în perioada de introducere și au sugerat că acest lucru ar influența rezultatele grupei tratate cu placebo. Acest lucru a fost recunoscut, însă CHMP a considerat că datele indică faptul că riscul de evenimente CV pentru pacienții care au continuat tratamentul cu sibutramină ar fi mai ridicat decât dacă ar continua tratamentul cu placebo. De asemenea, CHMP a luat notă de excluderea a 231 de pacienți cu risc ridicat care au prezentat o creștere a RC și/sau TA în timpul perioadei de introducere, ceea ce este de natură să dilueze și subestimeze riscul real de evenimente CV în ramura cu sibutramină, întrucât o astfel de monitorizare regulată și atentă a TA și RC este puțin probabil a fi pe deplin aplicată în practica clinică. DAPP au prezentat date privind ameliorările markerilor surrogat asociați tratamentului cu sibutramină, dar CHMP a remarcat că, în pofida acestor efecte, s-a observat un risc cardiovascular crescut și că nu există alte beneficii în afară de cele indirect legate de scăderea în greutate.

CHMP a evaluat măsurile propuse de reducere la minimum a riscului, dar nu a reținut modificări ale populației indicate actuale și nici analize suplimentare pentru afecțiuni cardiovasculare latente în afara celor menționate deja în RCP. CHMP a recunoscut că identificarea și excluderea pacienților cu risc de boală CV este dificilă, deoarece obezitatea în sine este un factor de risc pentru bolile CV. Măsurile educaționale propuse (incluzând scrisori de comunicare directă către cadrele medicale (DHPC), documente de întrebări și răspunsuri, un centru de apel și un site internet securizat, precum și jurnale de urmărire a pacienților) nu au fost considerate a fi de natură să diminueze riscul pentru pacienți sau să permită identificarea pacienților cu boală CV latentă, deoarece complicațiile aterosclerotice nu pot fi diagnosticate prin măsurători ale TA, RC sau greutății. Nu s-a considerat că o revizuire a ambalajului pentru a limita la 1 lună disponibilitatea la rezerve ar reduce riscul cardiovascular crescut asociat sibutraminei, iar restricția de prescriere la o lună poate să nu fie adecvată pentru un produs de îngrijire primară prescris pentru o afecțiune cu prevalență din ce în ce mai mare. De asemenea, având în vedere divergența clară în materie de riscuri între pacienții tratați cu sibutramină și cei tratați cu placebo la începutul terapiei, CHMP nu a fost de acord că datele justifică o durată de tratament de un an. În mod similar, ciclul propus de raportare RPAS anuală nu a fost considerat a fi de natură să promoveze conformitatea cu RCP-ul în ceea ce privește prescripția. În concluzie, CHMP a considerat că măsurile propuse de reducere la minimum a riscului nu sunt suficiente pentru a asigura conformitatea cu RCP-ul sau pentru a reduce la minimum în mod corespunzător potențialele riscuri cardiovasculare și cerebrovasculare.

Raportul risc/beneficiu

În concluzie, CHMP a fost de părere că rezultatele studiului SCOUT ridică semne de întrebare. Deși majorității pacienților incluși în studiul SCOUT nu li s-ar prescrie, în mod normal, sibutramină, deoarece aceste medicament este contraindicat la pacienți cu boală CV cunoscută, un risc CV crescut este, de asemenea, relevant pentru utilizarea clinică a sibutraminei deoarece pacienții supraponderali sau obezi sunt susceptibili să fie expuși riscului de boli CV. În plus, este imposibil să se excludă pacienții cu boală cardiovasculară latentă de la administrarea sibutraminei chiar și cu măsuri instituite de reducere la minimum a riscului. Studiul SCOUT a fost conceput statistic ca studiu de superioritate, cu scopul de a demonstra o reducere a ratei de POE la pacienții tratați cu sibutramină comparativ cu placebo. Având în vedere eficacitatea sa modestă și riscurile cunoscute pe care le prezintă sibutramina, dovezile statistic solide ale riscului crescut de IM non-fatal și accident cerebrovascular non-fatal la pacienții cu boală CV sau diabet de tip 2 în cazul tratamentului cu sibutramină comparativ cu placebo reprezintă, deci, o îngrijorare considerabilă. Utilizarea actuală a sibutraminei este deja limitată substanțial de RCP și nu au fost identificate alte restricții utile sau practice. În plus, nu a fost

posibil, pe baza datelor SCOUT și a altor studii publicate sau nepublicate, să se identifice grupe de pacienți care ar putea obține beneficii de pe urma utilizării sibutraminei fără un risc cardiovascular crescut. Nu au fost demonstrate în mod convingător alte efecte benefice asupra pacienților cu privire la alte clase de sisteme și organe.

În lumina constatărilor de mai sus, CHMP a concluzionat că raportul risc/beneficiu pentru produsele medicamentoase care conțin sibutramină nu este considerat favorabil și a recomandat suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru produsele medicamentoase care conțin sibutramină menționate în Anexa I.

MOTIVE DE SUSPENDARE A AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Comitetul a analizat datele din studiul SCOUT, răspunsurile DAPP la întrebările CHMP, raportul SAG pentru diabet și endocrinologie și discuțiile din cadrul comitetului,

Întrucât,

- Comitetul a analizat procedura din baza articolului 107 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, pentru produsele medicamentoase care conțin sibutramină,
- Comitetul a concluzionat că studiul SCOUT a arătat un risc crescut de evenimente cardiovasculare grave la subiecții cu boală cardiovasculară care utilizează sibutramină și deoarece subiecții obezi sunt predispuși riscului de boli cardiovasculare, riscurile identificate în studiul SCOUT sunt considerate relevante pentru utilizarea clinică a sibutraminei,
- Comitetul a considerat că motivele de îngrijorare legate de siguranța cardiovasculară nu sunt contrabalansate suficient de efectele benefice ale sibutraminei, deoarece, în medie, scăderea în greutate obținută cu acest medicament este modestă și este posibil să nu se mențină după încetarea tratamentului,
- Comitetul a considerat, de asemenea, că, pe baza datelor actuale, nu se poate identifica o populație de pacienți la care produsele medicamentoase care conțin sibutramină să aibă un raport risc/beneficiu pozitiv,
- Comitetul a considerat că măsurile de reducere la minimum a riscului propuse de DAPP nu vor asigura conformitatea cu RCP și nu vor proteja în mod adecvat sănătatea publică,

CHMP a concluzionat că raportul risc/beneficiu pentru produsele medicamentoase care conțin sibutramină este afectat nefavorabil de rezultatele studiului SCOUT și este considerat negativ.

În temeiul dispozițiilor articolului 107 alineatul (2) din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) al agenției a adoptat un aviz prin care recomandă suspendarea autorizațiilor de punere pe piață pentru toate produsele medicamentoase care conțin sibutramină (a se vedea Anexa I). CHMP a afirmat, de asemenea, că sunt necesare măsuri temporare și, recomandă, prin urmare, Comisiei Europene suspendarea imediată a comercializării și utilizării produselor medicamentoase care conțin sibutramină în toate statele membre UE în cauză în așteptarea adoptării unor măsuri definitive.

Pentru ridicarea suspendării, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață ar trebui să prezinte date convingătoare pentru identificarea unei populații de pacienți la care eficacitatea susținută și clinic importantă a produselor care conțin sibutramină să poată fi demonstrată și la care beneficiile să fie în mod clar mai mari decât riscurile asociate (a se vedea Anexa III)

ANEXA III
CONDIȚII DE RIDICARE A SUSPENDĂRII

Pentru ridicarea suspendării, deținătorii autorizațiilor de punere pe piață ar trebui să prezinte autorităților naționale competente următoarele:

date convingătoare pentru identificarea unei populații de pacienți la care eficacitatea susținută și clinic importantă a produselor care conțin sibutramină să poată fi demonstrată și la care beneficiile să fie în mod clar mai mari decât riscurile asociate.