

BILAGA I

**LISTA ÖVER LÄKEMEDELSNAMN, FORMULERING, STYRKA PÅ LÄKEMEDLEN,
ADMINISTRERINGSSÄTT OCH INNEHAVARE AV MARKNADSFÖRINGSTILLSTÅND I
MEDLEMSLÄNDERNA (EU/EEA)**

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Österrike	Abbott GmbH Perfektastraße 84A A-1230 Wien Österrike	Reductil 10 mg - Hartkapseln	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Österrike	Abott GmbH Perfektastraße 84A A-1230 Wien Österrike	Reductil 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Österrike	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Nederländerna	Sibutramin Teva 10 mg Kapseln	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Österrike	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Nederländerna	Sibutramin Teva 15 mg Kapseln	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Belgien	Abbott SA rue du Bosquet 2 1348 Ottignies/LLN Belgien	Reductil 10 mg	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Belgien	Abbott SA rue du Bosquet 2 1348 Ottignies/LLN Belgien	Reductil 15 mg	15 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Belgien	Sandoz NV Telecom Gardens Medialaan 40 1800 Vilvoorde Belgien	Sibutramin Sandoz 10 mg	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Belgien	Sandoz NV Telecom Gardens Medialaan 40 1800 Vilvoorde Belgien	Sibutramin Sandoz 15 mg	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Belgien	Teva pharma Belgien Laarstraat 16 2610 Wilrijk Belgien	Sibutramin Teva 10 mg	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Belgien	Teva pharma Belgien Laarstraat 16 2610 Wilrijk Belgien	Sibutramin Teva 15 mg	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Bulgarien	Abbott GmbH & Co KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Tyskland	Reductil	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Bulgarien	Abbott GmbH & Co KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Tyskland	Reductil	15 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Bulgarien	Sandoz d.d., Verovskova 57 SI - 1000 Ljubljana Slovenien	Sibutramin Sandoz	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Bulgarien	Sandoz d.d. Verovskova 57 SI - 1000 Ljubljana Slovenien	Sibutramin Sandoz	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Bulgarien	Zentiva k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Tjeckien	Lindaxa	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Bulgarien	Zentiva k.s. U kabelovny 130 102 37 Prague 10 Tjeckien	Lindaxa	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Bulgarien	Teva Pharmaceuticals Bulgaria EOOD 15 N.V. Gogol str. Sredetz district 1124 Sofia Bulgarien	Meissa	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Bulgarien	Teva Pharmaceuticals Bulgaria EOOD 15 N.V. Gogol str. Sredetz district 1124 Sofia Bulgarien	Meissa	15 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Tjeckien	Abbott GmbH &Co.KG Max-Planck-Ring-2 65202 Wiesbaden Tyskland	MERIDIA 10 MG	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Tjeckien	Abbott GmbH &Co.KG Max-Planck-Ring-2 65202 Wiesbaden Tyskland	MERIDIA 15 MG	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Tjeckien	Zentiva, k.s. U kabelovny 130, 102 37 Prague 10 Tjeckien	LINDAXA 10	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Tjeckien	Zentiva, k.s. U kabelovny 130, 102 37 Prague 10 Tjeckien	LINDAXA 15	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Tjeckien	TEVA Pharmaceuticals ČR,s.r.o. Radlická 3185/Ic 150 00 Prague 5 Tjeckien	SIBUTRAMIN-TEVA 10 MG TOBOLKY	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Tjeckien	TEVA Pharmaceuticals ČR,s.r.o. Radlická 3185/Ic 150 00 Prague 5 Tjeckien	SIBUTRAMIN-TEVA 15 MG TOBOLKY	15 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Danmark	Abbott Scandinavia AB Postboks 509 SE-169 29, Solna Sverige	Reductil	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Danmark	Abbott Scandinavia AB Postboks 509 SE-169 29, Solna Sverige	Reductil	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Danmark	1A Farma A/S Herstedøstervej 27-29 DK-2620 Albertslund Danmark	Sibutramin "1A Farma"	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Danmark	1A Farma A/S Herstedøstervej 27-29 DK-2620 Albertslund Danmark	Sibutramin "1A Farma"	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Danmark	Sandoz A/S C. F. Tietgens Boulevard 40 DK-5220 Odense SØ Danmark	Sibutramin "Sandoz"	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Danmark	Sandoz A/S C. F. Tietgens Boulevard 40 DK-5220 Odense SØ Danmark	Sibutramin "Sandoz"	15 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Danmark	Teva Danmark A/S Østergade 38 DK-1100 København K Danmark	Sibutramin "Teva"	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Danmark	Teva Danmark A/S Østergade 38 DK-1100 København K Danmark	Sibutramin "Teva"	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Estland	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Tyskland	REDUCTIL	10mg	Kapsel, hård	oral användning
Estland	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Tyskland	REDUCTIL	15mg	Kapsel, hård	oral användning
Estland	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovenien	SIBUTRIL	10mg	Kapsel, hård	oral användning
Estland	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovenien	SIBUTRIL	15mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Estland	Zentiva, k.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Prague 10 Tjeckien	LINDAXA 10	10mg	Kapsel, hård	oral användning
Estland	Zentiva, k.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Prague 10 Tjeckien	LINDAXA 15	15mg	Kapsel, hård	oral användning
Estland	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Nederländerna	SIBUTRAMINE TEVA	10mg	Kapsel, hård	oral användning
Estland	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Nederländerna	SIBUTRAMINE TEVA	15mg	Kapsel, hård	oral användning
Finland	Abbott Scandinavia AB P.O. Box 509 16929 Solna Sverige	Reductil	10 mg, 15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Finland	Sandoz A/S C.F. Tietgens Boulevard 40 5220 Odense SØ Danmark	Sibutramin Sandoz	10 mg, 15 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Finland	Teva Sverige AB Järnvägsgatan 11 Box 1070 25110 Helsingborg Sverige	Sibutramine Teva	10 mg, 15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Frankrike	ABBOTT Frankrike 10, RUE D'ARCUEIL SILIC 233 94528 RUNGIS CEDEX FRANKRIKE	SIBUTRAL 10 mg, gélule	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Frankrike	ABBOTT Frankrike 10, RUE D'ARCUEIL SILIC 233 94528 RUNGIS CEDEX FRANKRIKE	SIBUTRAL 15 mg, gélule	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Tyskland	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Tyskland	Reductil 10 mg Hartkapseln	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Tyskland	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Tyskland	Reductil 15 mg Hartkapseln	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Tyskland	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Tyskland	Zelium 10 mg Hartkapseln	10 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Tyskland	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Tyskland	Zelium 15 mg Hartkapseln	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Tyskland	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Tyskland	Reduxade 10 mg Hartkapseln	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Tyskland	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Tyskland	Reduxade 15 mg Hartkapseln	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Tyskland	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 82041 Oberhaching Tyskland	Sibutramin - 1A Pharma 10 mg Hartkapseln	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Tyskland	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 82041 Oberhaching Tyskland	Sibutramin - 1A Pharma 15 mg Hartkapseln	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Tyskland	HEXAL AG Postfach 1263 83602 Holzkirchen Tyskland	Sibutramin-HEXAL 10 mg Hartkapseln	10 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Tyskland	HEXAL AG Postfach 1263 83602 Holzkirchen Tyskland	Sibutramin-HEXAL 15 mg Hartkapseln	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Grekland	Abbott Laboratories (Hellas) S.A. 512, Vouliagmenis Avenue GR 17456, Alimos Athens Grekland	Reductil	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Grekland	Abbott Laboratories (Hellas) S.A. 512, Vouliagmenis Avenue GR 17456, Alimos Athens Grekland	Reductil	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Grekland	Teva Pharmaceuticals Europe B.V. European Headquarters Computerweg 10 3542 DR Utrecht Nederländerna	Sibutramine/Teva	10mg	Kapsel, hård	oral användning
Grekland	Teva Pharmaceuticals Europe B.V. European Headquarters Computerweg 10 3542 DR Utrecht Nederländerna	Sibutramine/Teva	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Ungern	Zentiva k. s. U Kabelovny 130 102 37 Praha 10 Tjeckien	LINDAXA	10mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Ungern	Zentiva k. s. U Kabelovny 130 102 37 Praha 10 Tjeckien	LINDAXA	15mg	Kapsel, hård	oral användning
Ungern	Teva Magyarország zrt. Rákóczi út 70-72. 1074 Budapest Ungern	MINIMECTIL	10mg	Kapsel, hård	oral användning
Ungern	Teva Magyarország zrt. Rákóczi út 70-72. 1074 Budapest Ungern	MINIMECTIL	15mg	Kapsel, hård	oral användning
Ungern	Abbott Laboratories Kft. Teve u. 1/a-c 1139 Budapest Ungern	REDUCTIL	10mg	Kapsel, hård	oral användning
Ungern	Abbott Laboratories Kft. Teve u. 1/a-c 1139 Budapest Ungern	REDUCTIL	15mg	Kapsel, hård	oral användning
Island	Abbott Scandinavia Gårdsvägen 8 Box 5091 SE-169 29 Solna Sverige	Reductil	10 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Island	Abbott Scandinavia Gårdsvägen 8 Box 5091 SE-169 29 Solna Sverige	Reductil	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Irland	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 Dr Utrecht Nederländerna	Sibutramine Teva 10 mg Capsules	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Irland	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 Dr Utrecht Nederländerna	Sibutramine Teva 15 mg Capsules	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Irland	Abbott Laboratories Irland Ltd 4051 Kingswood Drive Citywest Business Campus Dublin 24 Irland	Reductil 10 mg capsules, hard	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Irland	Abbott Laboratories Irland Ltd 4051 Kingswood Drive Citywest Business Campus Dublin 24 Irland	Reductil 15 mg capsules, hard	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Irland	Rowex Ltd Bantry Co.Cork Irland	Sitrane 10 mg hard capsules	10 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Irland	Rowex Ltd Bantry Co.Cork Irland	Sitrane 15 mg hard capsules	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Italien	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italien	REDUXATE	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Italien	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italien	REDUXATE	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Italien	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italien	ECTIVA	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Italien	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italien	ECTIVA	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Italien	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italien	REDUCTIL	10 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Italien	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Italien	REDUCTIL	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Lettland	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Tyskland	Reductil 15 mg hard capsules	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Lettland	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Tyskland	Reductil 10 mg hard capsules	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Lettland	Sandoz d.d. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenien	Sibutril 15 mg capsules, hard	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Lettland	Sandoz d.d. Verovškova 57 1000 Ljubljana Slovenien	Sibutril 10 mg capsules, hard	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Litauen	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Tyskland	Reductil	10 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Litauen	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Tyskland	Reductil	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Litauen	Zentiva k. s. U kabelovny 130 10237 Prague 10 Dolni Mecholupy Tjeckien	Lindaxa	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Litauen	Zentiva k. s. U kabelovny 130 10237 Prague 10 Dolni Mecholupy Tjeckien	Lindaxa	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Litauen	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovenien	Sibutril	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Litauen	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Slovenien	Sibutril	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Litauen	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Nederländerna	Sibutramine Teva	10 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Litauen	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utrecht Nederländerna	Sibutramine Teva	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Luxenburg	Abbott Laboratoires 2,rue du Bosquet B- 1348 Ottignies L.L.N. Belgien	Reductil	10mg	Kapsel, hård	oral användning
Luxenburg	Abbott Laboratoires 2, rue du Bosquet B- 1348 Ottignies L.L.N. Belgien	Reductil	15mg	Kapsel, hård	oral användning
Malta	Abbott Laboratories Limited Queenborough Kent ME11 5EL Storbritannien	Reductil	10mg	Kapsel, hård	oral användning
Malta	Abbott Laboratories Limited Queenborough Kent ME11 5EL Storbritannien	Reductil	15mg	Kapsel, hård	oral användning
Nederländerna	Abbott B.V. Siriusdreef 51 2132 WT, Hoofddorp Nederländerna	Reductil 10 mg, capsules, hard	10 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Nederländerna	Abbott B.V. Siriusdreef 51 2132 WT, Hoofddorp Nederländerna	Reductil 15 mg, capsules, hard	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Nederländerna	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH, Almere Nederländerna	Sibutramine HCL monohydraat Sandoz 10 mg, harde capsules	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Nederländerna	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH, Almere Nederländerna	Sibutramine HCL monohydraat Sandoz 15 mg, harde capsules	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Nederländerna	Medcor Pharmaceuticals B.V. Ketelmeerstraat 142-144 8226 JX, Lelystad Nederländerna	Reductil 15 mg, capsules	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Nederländerna	Medcor Pharmaceuticals B.V. Ketelmeerstraat 142-144 8226 JX, Lelystad Nederländerna	Reductil 10 mg, capsules	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Nederländerna	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2031 GA, Haarlem Nederländerna	Sibutramine HCL- monohydraat 10 mg PCH, capsules	10 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Nederländerna	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2031 GA, Haarlem Nederländerna	Sibutramine HCL- monohydraat 15 mg PCH, capsules	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Norge	Abbott Scandinavia AB Box 509 169 29 Solna Sverige	REDUCTIL	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Norge	Abbott Scandinavia AB Box 509 169 29 Solna Sverige	REDUCTIL	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Norge	Euromedica Norge AS Jerikoveien 28 C 1067 Oslo Norge	REDUCTIL	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Norge	Euromedica Norge AS Jerikoveien 28 C 1067 Oslo Norge	REDUCTIL	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Norge	Sandoz A/ Edvard Thomsens Vej 14 2300 København S Danmark	SIBUTRAMIN SANDOZ	10 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Norge	Sandoz A/ Edvard Thomsens Vej 14 2300 København S Danmark	SIBUTRAMIN SANDOZ	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Polen	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. 53 Emilii Plater St. 00-113 Warsaw Polen	Afibron	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Polen	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. 53 Emilii Plater St. 00-113 Warsaw Polen	Afibron	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Polen	Zentiva a.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Praha 10 Tjeckien	Lindaxa 10	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Polen	Zentiva a.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Praha 10 Tjeckien	Lindaxa 15	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Polen	Abbott Laboratories Polen Sp. z o. o. ul. Postępu 18A 02-676 Warsaw Polen	Meridia 10	10 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Polen	Abbott Laboratories Polen Sp. z o. o. ul. Postępu 18A 02-676 Warsaw Polen	Meridia 15	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Polen	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Österrike	Obesan	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Polen	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Österrike	Obesan	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Polen	1A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 82041 Oberhaching Tyskland	Sibutramine-1A Pharma	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Polen	1A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 82041 Oberhaching Tyskland	Sibutramine-1A Pharma	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Polen	Biofarm Sp. z o.o. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznan Polen	Zelixa	10 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Polen	Biofarm Sp. z o.o. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznan Polen	Zelixa	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	ABBOTT LABORATORIOS, LDA Estrada Alfragide 67-AlfraparK- Edificio D, 2610-008 AMADORA Portugal	Zelium	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	ABBOTT LABORATORIOS, LDA Estrada Alfragide 67-AlfraparK- Edificio D, 2610-008 AMADORA Portugal	Zelium	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	ABBOTT LABORATORIOS, LDA Estrada Alfragide 67-AlfraparK- Edificio D, 2610-008 AMADORA Portugal	Reductil	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	ABBOTT LABORATORIOS, LDA Estrada Alfragide 67-AlfraparK- Edificio D, 2610-008 AMADORA Portugal	Reductil	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 1 - 3 2740-264 Porto Salvo Portugal	Sibutramina Teva	10 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Portugal	Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 1 - 3 2740-264 Porto Salvo Portugal	Sibutramina Teva	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Solufarma - Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda. Rua do Tejo, 56 - 9º A Esq 2775-325 Parede Portugal	Sibutramina Sibulaite	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Solufarma - Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda Rua do Tejo, 56 - 9º A Esq 2775-325 Parede Portugal	Sibutramina Sibulaite	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Solufarma - Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda Rua do Tejo, 56 - 9º A Esq 2775-325 Parede Portugal	Sibutramina Solufarma	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Solufarma - Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda Rua do Tejo, 56 - 9º A Esq 2775-325 Parede Portugal	Sibutramina Solufarma	15 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Portugal	Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Farmoz	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Farmoz	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Pentafarma - Sociedade Técnico- Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, nº2 - Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Egostar	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Pentafarma - Sociedade Técnico- Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, nº2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Egostar	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Pentafarma - Sociedade Técnico- Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, nº2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Blixie	10 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Portugal	Tecnimedede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Blixie	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Tecnimedede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Atrolex	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Tecnimedede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Atrolex	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Tecnimedede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Argam	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Tecnimedede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Argam	15 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Portugal	Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Orexinib	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Orexinib	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Snomas	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Snomas	15 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Portugal	Tecnimedede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Arpedex	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Tecnimedede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Arpedex	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Tecnimedede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Marcoliz	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Tecnimedede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Marcoliz	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Tecnimedede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Ocam	10 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Portugal	Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Ocram	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
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	Kapsel, hård	oral användning
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	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Fililex	10 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Portugal	Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Fililex	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina West Pharma	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina West Pharma	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Sibutramina Generis	8.37 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Sibutramina Generis	12.556 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra Portugal	Sibutramina Sandoz	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra Portugal	Sibutramina Sandoz	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Rumänien	Abbott GmbH & Co.KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Tyskland	REDUCTIL 10 mg, capsule	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Rumänien	Abbott GmbH & Co.KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Tyskland	REDUCTIL 15 mg, capsule	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Rumänien	SANDOZ S.R.L. ROMÂNIA Str. Livezeni nr. 7A, Târgu Mureș, Rumänien	MINIMACIN 10 mg, capsule	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Rumänien	SANDOZ S.R.L. ROMÂNIA Str. Livezeni nr. 7A, Târgu Mureș, Rumänien	MINIMACIN 15 mg, capsule	15 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Rumänien	S.C. TERAPIA S.A. Str. Fabricii, nr. 124, Cluj-Napoca, Rumänien	SILUTON 10 mg, capsule	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Rumänien	S.C. TERAPIA S.A. Str. Fabricii, nr. 124, Cluj-Napoca, Rumänien	SILUTON 15 mg, capsule	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Rumänien	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L. Str. Domnița Ruxandra nr 12, parter, Sector 2, București Rumänien	SIBUTRAMINĂ TEVA 10 mg, capsule	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Rumänien	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L. Str. Domnița Ruxandra nr 12, parter, Sector 2, București Rumänien	SIBUTRAMINĂ TEVA 15 mg, capsule	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Rumänien	ZENTIVA a.s., U kabelovny 130, 102 37 Praga-10 Dolní Měcholupy, Tjeckien	LINDAXA 10 mg, capsule	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Rumänien	ZENTIVA a.s., U kabelovny 130, 102 37 Praga-10 Dolní Měcholupy Tjeckien	LINDAXA 15 mg, capsule	15 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Slovakien	Zentiva, k.s. Evropská 846/176a 160 00 Praha 6 Tjeckien	LINDAXA 10	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Slovakien	Zentiva, k.s. Evropská 846/176a 160 00 Praha 6 Tjeckien	LINDAXA 15	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Slovakien	TEVA Pharmaceuticals Slovakien s.r.o. Teslova 26, 821 02, Bratislava Slovakien	Sibutramin - Teva 10 mg kapsuly	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Slovakien	TEVA Pharmaceuticals Slovakien s.r.o. Teslova 26, 821 02 Bratislava Slovakien	Sibutramin - Teva 15 mg kapsuly	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Slovakien	Abbott Laboratories Slovakien s.r.o. Karadžicova 10 821 08 Bratislava Slovakien	Reductil 10 mg	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Slovakien	Abbott Laboratories Slovakien s.r.o. Karadžicova 10 821 08 Bratislava Slovakien	Reductil 15 mg	15 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Slovenien	Abbott Laboratories d.o.o. Dolenjska c. 242c SI-1000 Ljubljana Slovenien	Reductil 10 mg trde kapsule	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Slovenien	Abbott Laboratories d.o.o. Dolenjska c. 242c SI-1000 Ljubljana Slovenien	Reductil 15 mg trde kapsule	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Slovenien	Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova c. 57 SI-1000 Ljubljana Slovenien	Sibutramin Lek 10 mg trde kapsule	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Slovenien	Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova c. 57 SI-1000 Ljubljana Slovenien	Sibutramin Lek 15 mg trde kapsule	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Spanien	ABBOTT LABORATORIES, S.A. Avda. de Burgos 28050 Madrid Spanien	REDUCTIL	10mg	Kapsel, hård	oral användning
Spanien	ABBOTT LABORATORIES, S.A. Avda. de Burgos 28050 Madrid Spanien	REDUCTIL	15 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Spanien	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L. Guzmán el Bueno 133 Edificio Britania 4ºIzq. 28003 MADRID Spanien	SIBUTRAMINA TEVA	10mg	Kapsel, hård	oral användning
Spanien	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L. Guzmán el Bueno 133 Edificio Britania 4ºIzq. 28003 MADRID Spanien	SIBUTRAMINA TEVA	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Spanien	IDIFARMA, DESARROLLO FARMACEUTICO Polígono Mocholí. Plaza CEIN 5, Nave B-14Noain (Navarra) Spanien	SIBUTRAMINA IDIFARMA	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Spanien	IDIFARMA, DESARROLLO FARMACEUTICO. Polígono Mocholí. Plaza CEIN 5, Nave B-14Noain (Navarra) Spanien	SIBUTRAMINA IDIFARMA	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Sverige	Abbott Scandinavia AB Box 509 169 29 Solna Sverige	Reductil	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Sverige	Abbott Scandinavia AB Box 509 169 29 Solna Sverige	Reductil	15 mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Sverige	Sandoz A/S, C.F. Tietgens Boulevard 40 DK-5220 Odense SØ Danmark	Sibutramin Sandoz	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Sverige	Sandoz A/S, C.F. Tietgens Boulevard 40 DK-5220 Odense SØ Danmark	Sibutramin Sandoz	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Sverige	Teva Sverige AB Box 1070 251 10 Helsingborg Sverige	Sibutramine Teva	10 mg	Kapsel, hård	oral användning
Sverige	Teva Sverige AB Box 1070 251 10 Helsingborg Sverige	Sibutramine Teva	15 mg	Kapsel, hård	oral användning
Storbritannien	Abbott Laboratories Limited Queenborough Kent ME11 5EL Storbritannien	Reductil 10mg	10mg	Kapsel, hård	oral användning
Storbritannien	Abbott Laboratories Limited Queenborough Kent ME11 5EL Storbritannien	Reductil 15mg	15mg	Kapsel, hård	oral användning

Medlemsland EU/EEA	Innehavare av marknadsföringstillstånd	Läkemedlets namn	Styrka	Läkemedelsform	Administreringsätt
Storbritannien	Teva UK Limited Brampton Road Hampden Park Eastbourne, East Sussex BN22 9AG Storbritannien	Sibutramine Hydrochloride 10mg Capsules	10mg	Kapsel, hård	oral användning
Storbritannien	Teva UK Limited Brampton Road Hampden Park Eastbourne, East Sussex BN22 9AG Storbritannien	Sibutramine Hydrochloride 15mg Capsules	15mg	Kapsel, hård	oral användning

BILAGA II

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

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LÄKEMEDEL INNEHÅLLANDE SIBUTRAMIN (SE BILAGA I)

Sibutramin är en serotonin- och noradreninåterupptagshämmare för oralt bruk, indikerad som tilläggsbehandling för vuxna patienter som står på ett viktbehandlingsprogram som inkluderar viktnedgång och bibehållande av den lägre vikten. Sibutramin bör ges kombinerat med kalorisänkt diet och ökad fysisk aktivitet till

- patienter med nutritionell obesitas med body mass index (BMI) på 30 kg/m² eller högre
- patienter med nutritionell övervikt med BMI på 27 kg/m² eller högre, om andra överviktsrelaterade riskfaktorer som typ 2-diabetes eller dyslipidemi föreligger.

Sibutramin godkändes inom EU första gången i januari 1999. Ett hänskjutande enligt artikel 31 inleddes i mars 2002 på grund av betänkligheter avseende säkerheten efter inträffade dödliga biverkningar. Inga bestämda slutsatser kunde dras om dessa biverkningar, och grundat på tillgängliga uppgifter om sibutramin ansåg CHMP därför att nytta/riskförhållandet var gynnsamt och rekommenderade att godkännandet för försäljning skulle fortsätta att gälla. Man krävde dock att innehavarna av godkännandena för försäljning skulle genomföra en omfattande studie av kardiovaskulära resultat för att jämföra sibutramin med placebo vid standardbehandling för viktkontroll av överviktiga eller obesa patienter 55 år eller äldre, som var i riskzonen för kardiovaskulära händelser baserat på dokumenterad sjukdom i anamnesen eller förekomsten av flera kardiovaskulära riskfaktorer som t.ex. diabetes. Studien SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes) inleddes i januari 2003.

Ett förfarande enligt artikel 107 i direktiv 2001/83/EG inleddes i november 2009 grundat på preliminära resultat från SCOUT, vilka tydde på en ökad kardiovaskulär risk vid behandling med sibutramin jämfört med placebo. CHMP sammanställde en frågelista där man krävde att innehavarna av godkännandena för försäljning skulle redogöra för resultaten i SCOUT, med särskilt fokus på avbrutna behandlingar, biverkningar, statistiska data och konsekvenserna av dessa data på nytta/riskförhållandet samt åtgärder för riskminimering. SCOUT var en ”superiority study” med målet att visa sänkt frekvens av kardiovaskulära primära effekthändelser (POE, som omfattade hjärtinfarkt, icke-dödlig stroke, tillfälligt hjärtstopp samt dödsfall på grund av hjärtinfarkt eller stroke) hos patienter behandlade med sibutramin jämfört med dem som behandlades med placebo. CHMP uttryckte därefter betänkligheter över att den ökade frekvensen av dessa primära effekthändelser i sibutramingruppen jämfört med i placebogruppen faktiskt var tillräckligt hög för att vara statistiskt signifikant.

Efter utvärderingen av svaren från innehavarna av godkännandena för försäljning ansåg CHMP att resultaten från SCOUT visade på ökade kardiovaskulära och cerebrovaskulära risker då sibutramin användes till högriskpatienter. Behandling med sibutramin medförde också en högre frekvens av POE (särskilt icke-dödlig hjärtinfarkt och stroke drev upp siffrorna) jämfört med placebo hos patienter med tidigare kardiovaskulär sjukdom (dessa patienter betecknades som ”non-conformers” till produktresumén, dvs. de uppfyllde inte villkoren i densamma). För patienter som behandlades i enlighet med den godkända produktresumén, dvs. ”conformers”, vilka utgjorde mindre än 10 procent av patienterna, observerades en något förhöjd risk för kardiovaskulär händelse jämfört med för patienterna som fick placebo, även om antalet var litet och konfidensintervallen vida i denna undergrupp. Sibutramin orsakade betydande höjning av blodtryck och hjärtfrekvens jämfört med placebo (även om båda minskade det diastoliska blodtrycket och hjärtfrekvensen hos patienter som gick ner i vikt), vilket kan ha bidragit till de observerade skillnaderna i antalet kardiovaskulära händelser.

CHMP drog också slutsatsen att SCOUT-studien bekräftar att sibutramin genomsnittligt sett endast har en blygsam effekt på viktnedgången hos obesa patienter. Data från SCOUT visar mindre nytta än tidigare prövningar och än den metaanalys som genomförts av Rucker m.fl. (2007). Endast 30,4 procent av patienterna som fick sibutramin svarade på behandlingen (vilket definierades som

patienter som gick ner minst 5 procent i vikt på 3 månader), jämfört med 19,5 procent av patienterna som behandlades med placebo. Under introduktionsfasen (då alla patienterna behandlades med sibutramin) uppnådde ITT-gruppen (intent to treat) en inledande viktnedgång på i genomsnitt 2,6 kg med sibutraminbehandling. Vid slutet av randomiseringsfasen hade patienterna som fick sibutramin minskat ytterligare 0,91 kg i vikt medan patienterna i placebogruppen minskat i genomsnitt 1,02 kg jämfört med vid inledningen av randomiseringsfasen. Den genomsnittliga viktnedgången från början av introduktionsfasen till behandlingsperiodens slut visar alltså att patienterna som fick sibutramin gick ner 1,9 kg mer i vikt än patienterna som fick placebo (3,5 kg jämfört med 1,6 kg). Alla patienter fick sibutramin under introduktionsfasen, vilket kan ha bidragit till den mindre skillnad i viktnedgång mellan sibutramin- och placebobehandlade patienter som sågs i SCOUT-prövningen jämfört med i tidigare studier. Den genomsnittliga viktnedgången i alla prövningar, inklusive SCOUT, var 2–4 kg mer med sibutramin än med placebo. Efter 12 månaders behandling uppnådde patienterna i sibutramingruppen ingen ytterligare minskning av medelvikten. Man är också tveksam till resultatet när det gäller att bibehålla den lägre vikten efter behandlingens slut. Även om patientgruppen som fick sibutramin och den som fick placebo båda fick färre kardiovaskulära händelser vid viktnedgång jämfört med de patienter som inte gick ner i vikt, var antalet kardiovaskulära händelser högre med sibutramin än med placebo. Detta tyder på att viktnedgången vid sibutraminbehandling inte var tillräcklig för att uppväga de negativa kardiovaskulära effekterna.

CHMP noterade att data från SCOUT tydligt visar att obesa patienter med känd kardiovaskulär sjukdom och som tar sibutramin löper större risk för kardiovaskulära händelser än patienter som tar placebo. Sibutraminbehandlade patienter i SCOUT-studien hade signifikant högre frekvens av primära effekthändelser jämfört med patienterna som behandlades med placebo (riskkvot 1,161, $p = 0,016$), särskilt avseende icke-dödlig hjärtinfarkt (riskkvot 1,275, $p = 0,022$) och icke-dödlig stroke (riskkvot 1,354, $p = 0,026$). Dessa icke-dödliga händelser bedöms som allvarliga och livshotande och kan ha samband med betydande morbiditet. CHMP menade att en ökad risk för kardiovaskulära händelser också kan vara relevant för patienter som kan ordinerats sibutramin eftersom överviktiga och obesa patienter löper risk för kardiovaskulär sjukdom.

Vid en jämförelse mellan patienter som svarade på sibutraminbehandling och patienter som inte svarade på placebobehandling var nytta/riskförhållandet gynnsammare för sibutramin (även om denna jämförelse kan påverkas av beteendeskilnader, t.ex. följsamhet till diet och motion och inte är en logisk eller vetenskaplig jämförelse). Även under detta ”best case scenario” skulle ungefär 1 400 patienter behöva behandlas med sibutramin för att förhindra en kardiovaskulär händelse. Å andra sidan visar en jämförelse mellan patienter som svarade på sibutramin och patienter som svarade på placebo (en jämförelse utan hänsyn till att fler patienter nådde en viktnedgång på 5 procent på sibutramin än på placebo) att 347 stycken måste exponeras för sibutramin för att en extra kardiovaskulär händelse skulle inträffa.

CHMP ansåg att de för tillfället godkända indikationerna och kontraindikationerna redan innehåller betydande restriktioner och att ytterligare restriktioner inte skulle vara praktiskt hanterbara. Även om förfinade screeningtester för kardiovaskulära händelser finns att tillgå, är sådana tester varken tillförlitliga nog för att kunna förutsäga framtida kardiovaskulära händelser eller praktiskt användbara för att upptäcka kardiovaskulär sjukdom före sibutraminbehandling. Vid sammanträdet i december 2009, efter den muntliga förklaringen från innehavarna av godkännandena för försäljning, antog CHMP därför en lista med kvarstående problem och begärde att innehavarna av godkännandena för försäljning, baserat på data från SCOUT, vidare skulle redogöra för i vilken tänkbar patientgrupp en positiv nytta/riskbalans kunde fastställas, bevis på den gynnsamma effekten av behandling med sibutramin jämfört med placebo och ytterligare riskminimerande åtgärder. CHMP begärde också att ett sammanträde skulle hållas i den vetenskapliga rådgivande gruppen för diabetes/endokrinologi i januari för att få ytterligare fakta från expertisen.

Data indelade efter kardiovaskulär risk visade att gruppen ”CV + DM” (kardiovaskulär sjukdom plus typ 2-diabetes) löpte högst risk för en primär effekthändelse, följt av gruppen ”endast CV” (kardiovaskulär sjukdom) och gruppen ”endast DM” (typ 2-diabetes). Även om inga bevis på ökad risk för primär effekthändelse eller mortalitet fanns i gruppen med enbart diabetes ansågs bevisen på

behandlingens nytta vara svaga. Dessutom tenderade en förlängd användning att öka risken för icke-dödlig primär effekthändelse i denna undergrupp, och punktestimatet för icke-dödlig primär effekthändelse indikerade skada efter tre år. CHMP föreslog också att könets inverkan i denna undergrupp (61 procent kvinnor jämfört med 32–37 procent i gruppen med enbart CV och 36 procent i gruppen med CV + DM) måste tas i beaktande, eftersom Cox-regressionsanalysen tyder på att kvinnor löper 40 procent lägre risk att drabbas av en primär effekthändelse än män. Kaplan-Meierkurvan visar en tidigt ökad risk för primär effekthändelse och en ännu tidigare ökning av icke-dödlig primär effekthändelse. Innehavarna av godkännandena för försäljning betonade också nyttan med viktminskningen vid sibutraminbehandlingen under introduktionsfasen, och menade att detta skulle påverka resultaten för placebogruppen. Detta bekräftades, men CHMP ansåg ändå att uppgifterna visar att risken för kardiovaskulära händelser för patienter på fortsatt sibutraminbehandling var högre än om de fortsatt med placebo. CHMP noterade även att 231 högriskpatienter med ökad hjärtfrekvens och/eller höjt blodtryck uteslöts under introduktionsfasen, vilket troligen minskar och gör att man undervärderar den verkliga risken för kardiovaskulära händelser i sibutramingruppen eftersom en sådan regelbunden och noggrann blodtrycks- och pulsmätning sannolikt inte görs i den kliniska praktiken. Innehavarna av godkännandena för försäljning lade fram data om förbättrade surrogatmarkörer i samband med sibutraminbehandling, men CHMP noterade att en ökad kardiovaskulär risk trots detta hade observerats och att det inte fanns några andra fördelar än de som indirekt var kopplade till viktminskning.

CHMP utvärderade de föreslagna åtgärderna för riskminimering men noterade inga ändringar för den för närvarande indikerade patientgruppen och inga ytterligare tester avseende dolda kardiovaskulära tillstånd förutom de som redan anges i produktresumén. CHMP insåg svårigheten med att identifiera och utesluta patienter som löper risk för kardiovaskulär sjukdom eftersom obesitas i sig är en riskfaktor för kardiovaskulär sjukdom. De föreslagna utbildningsåtgärderna (informationsbrev till sjukvårdspersonal, så kallade Direct Healthcare Professional Communication (DHPC), dokument med frågor och svar, ett s.k. callcenter och en säker webbplats samt loggböcker för att följa patienterna) ansågs sannolikt inte kunna minska risken för patienterna eller möjliggöra identifiering av patienter med dolda hjärtkärlsjukdomar eftersom komplikationer på grund av ateroskleros inte kan diagnostiseras med hjälp av värden för blodtryck, hjärtfrekvens eller vikt. En förändrad förpackning som begränsar tillgången till en månad ansågs inte minska den ökade kardiovaskulära risken kopplad till sibutramin. Att begränsa ordinationstiden till en månad ansågs inte lämpligt för en produkt som skrivs ut för en åkomma som ständigt ökar i omfattning inom primärvården. Med tanke på den redan tidigt under behandlingen tydliga skillnaden i risk för sibutramin- respektive placebobehandlade patienter ansåg inte CHMP att befintliga data stöder en behandlingsduration på ett år. Den föreslagna årliga PSUR-rapporten (periodisk säkerhetsuppdateringsrapport) ansågs sannolikt inte heller gynna följsamheten till produktresumén när det gäller förskrivning. Slutligen ansåg CHMP att de föreslagna åtgärderna för riskminimering var otillräckliga för att garantera följsamhet till produktresumén och för att ge en adekvat minskning av de potentiella kardiovaskulära och cerebrovaskulära riskerna.

Nytta/risk

Sammanfattningsvis ansåg CHMP att resultaten från SCOUT-studien inger betänkligheter. Även om majoriteten av patienterna i SCOUT-studien i normala fall inte skulle ordinerats sibutramin eftersom detta läkemedel är kontraindicerat till patienter med känd kardiovaskulär sjukdom, är en ökad kardiovaskulär risk också relevant i den kliniska användningen av sibutramin eftersom överviktiga och obesa patienter löper ökad risk för kardiovaskulär sjukdom. Det är inte heller möjligt att utesluta patienter med dold kardiovaskulär sjukdom från att få sibutramin även om riskminimerande åtgärder finns. SCOUT-studien var en s.k. superiority study med målet att visa sänkt frekvens av primära effekthändelser (POE) hos patienter som fick sibutramin jämfört med hos patienter som fick placebo. Med tanke på den blygsamma effekten och de kända riskerna med sibutramin inger därför det statistiskt övertygande beviset på ökad risk för icke-dödlig hjärtinfarkt och stroke hos patienter med kardiovaskulär sjukdom eller typ 2-diabetes vid sibutraminbehandling jämfört med placebo betydande betänkligheter. Redan den nuvarande användningen av sibutramin är kraftigt begränsad i produktresumén, och man kunde inte finna ytterligare användbara eller praktiskt genomförbara

restriktioner. Inte heller var det möjligt, baserat på data från SCOUT och andra publicerade eller icke publicerade studier, att identifiera de patientgrupper som skulle kunna ha nytta av sibutramin utan förhöjd kardiovaskulär risk. Andra fördelar för patienterna avseende andra organklasser har inte visats på ett övertygande sätt.

Med beaktande av ovanstående faktorer fann CHMP att nytta/riskkvoten för sibutramininnehållande läkemedel inte kan anses som gynnsam och rekommenderade att godkännandena för försäljning av de sibutramininnehållande läkemedel som anges i bilaga I återkallas.

SKÄL TILL ÅTERKALLANDE AV GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Kommittén beaktade data från SCOUT-studien, de svar som innehavarna av godkännanden för försäljning gett på CHMP:s frågor, rapporten från den vetenskapliga rådgivande gruppen för diabetes och endokrinologi och diskussionerna inom kommittén.

CHMP drog slutsatsen att nytta/risikförhållandet för sibutramininnehållande läkemedel påverkas negativt av resultaten från SCOUT-studien och anses vara negativ.

I enlighet med artikel 107.2 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse, antog Kommittén för humanläkemedel (CHMP) ett yttrande som innebär en rekommendation att återkalla godkännandena för försäljning för alla sibutramininnehållande läkemedel (se bilaga I) av följande skäl:

- Kommittén beaktade förfarandet enligt artikel 107 i direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse, för läkemedel som innehåller sibutramin.
- Kommittén ansåg att SCOUT-studien visade en ökad risk för allvarliga kardiovaskulära händelser hos patienter med kardiovaskulär sjukdom vid användning av sibutramin. Eftersom obesa patienter ofta löper risk att drabbas av kardiovaskulär sjukdom anses de risker som identifierades i SCOUT-studien som relevanta för den kliniska användningen av sibutramin.
- Kommittén ansåg att betänkligheterna avseende kardiovaskulär säkerhet inte i tillräckligt hög grad uppvägs av de gynnsamma effekterna av sibutramin, eftersom den viktminskning man i genomsnitt uppnådde var blygsam och eventuellt inte kan bibehållas efter behandlingens slut.
- Kommittén ansåg vidare att en patientgrupp för vilken sibutramininnehållande läkemedel innebär ett klart positivt nytta/risikförhållande inte kan identifieras baserat på befintliga data.
- Kommittén ansåg att de riskminimerande åtgärder som föreslagits av innehavarna av godkännandena för försäljning inte kommer att garantera att produktresumén efterföljs eller att folkhälsan skyddas i tillräcklig grad.

CHMP rekommenderade också att tillfälliga åtgärder är nödvändiga och föreslår därför till Europeiska kommissionen att försäljningen och användningen av sibutramininnehållande läkemedel genast upphör i alla berörda medlemsstater i avvaktan på beslut om slutliga åtgärder.

För att häva indragningen krävs att innehavarna av godkännanden för försäljning lägger fram övertygande data för att identifiera en patientgrupp för vilken varaktig och kliniskt betydande effekt av sibutramininnehållande produkter kan påvisas och för vilken nyttan klart överstiger riskerna (se bilaga III).

BILAGA III
VILLKOR FÖR ATT HÄVA INDRAGNINGEN

För att häva indragningen måste innehavarna av godkännandena för försäljning till de behöriga nationella myndigheterna inlämna följande:

Övertygande data för att identifiera en patientgrupp för vilken varaktig och kliniskt betydande effekt av sibutramininnehållande produkter kan påvisas och för vilken nyttan klart överstiger riskerna.