

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMA FARMACÊUTICA, DOSAGENS, VIA DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS MEMBROS (UE/AEE)

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Áustria	Abbott GmbH Perfektastraße 84A A-1230 Viena Áustria	Reductil 10 mg - Hartkapseln	10 mg	Cápsula	via oral
Áustria	Abott GmbH Perfektastraße 84A A-1230 Viena Áustria	Reductil 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Cápsula	via oral
Áustria	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utreque Países Baixos	Sibutramin Teva 10 mg Kapseln	10 mg	Cápsula	via oral
Áustria	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utreque Países Baixos	Sibutramin Teva 15 mg Kapseln	15 mg	Cápsula	via oral
Bélgica	Abbott SA rue du Bosquet 2 1348 Ottignies/LLN Bélgica	Reductil 10 mg	10 mg	Cápsula	via oral
Bélgica	Abbott SA rue du Bosquet 2 1348 Ottignies/LLN Bélgica	Reductil 15 mg	15 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bélgica	Sandoz NV Telecom Gardens Medialaan 40 1800 Vilvoorde Bélgica	Sibutramin Sandoz 10 mg	10 mg	Cápsula	via oral
Bélgica	Sandoz NV Telecom Gardens Medialaan 40 1800 Vilvoorde Bélgica	Sibutramin Sandoz 15 mg	15 mg	Cápsula	via oral
Bélgica	Teva pharma belgium Laarstraat 16 2610 Wilrijk Bélgica	Sibutramin Teva 10 mg	10 mg	Cápsula	via oral
Bélgica	Teva pharma belgium Laarstraat 16 2610 Wilrijk Bélgica	Sibutramin Teva 15 mg	15 mg	Cápsula	via oral
Bulgária	Abbott GmbH & Co KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Alemanha	Reductil	10 mg	Cápsula	via oral
Bulgária	Abbott GmbH & Co KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Alemanha	Reductil	15 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bulgária	Sandoz d.d., Verovskova 57 SI - 1000 Ljubljana Eslovénia	Sibutramin Sandoz	10 mg	Cápsula	via oral
Bulgária	Sandoz d.d. Verovskova 57 SI - 1000 Ljubljana Eslovénia	Sibutramin Sandoz	15 mg	Cápsula	via oral
Bulgária	Zentiva k.s. U kabelovny 130 102 37 Praga 10 República Checa	Lindaxa	10 mg	Cápsula	via oral
Bulgária	Zentiva k.s. U kabelovny 130 102 37 Praga 10 República Checa	Lindaxa	15 mg	Cápsula	via oral
Bulgária	Teva Pharmaceuticals Bulgaria EOOD 15 N.V. Gogol str. Sredetz district 1124 Sofia Bulgária	Meissa	10 mg	Cápsula	via oral
Bulgária	Teva Pharmaceuticals Bulgaria EOOD 15 N.V. Gogol str. Sredetz district 1124 Sofia Bulgária	Meissa	15 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
República Checa	Abbott GmbH &Co.KG Max-Planck-Ring-2 65202 Wiesbaden Alemanha	MERIDIA 10 MG	10 mg	Cápsula	via oral
República Checa	Abbott GmbH &Co.KG Max-Planck-Ring-2 65202 Wiesbaden Alemanha	MERIDIA 15 MG	15 mg	Cápsula	via oral
República Checa	Zentiva, k.s. U kabelovny 130, 102 37 Prague 10 República Checa	LINDAXA 10	10 mg	Cápsula	via oral
República Checa	Zentiva, k.s. U kabelovny 130, 102 37 Praga 10 República Checa	LINDAXA 15	15 mg	Cápsula	via oral
República Checa	TEVA Pharmaceuticals ČR,s.r.o. Radlická 3185/Ic 150 00 Praga 5 República Checa	SIBUTRAMIN-TEVA 10 MG TOBOLKY	10 mg	Cápsula	via oral
República Checa	TEVA Pharmaceuticals ČR,s.r.o. Radlická 3185/Ic 150 00 Praga 5 República Checa	SIBUTRAMIN-TEVA 15 MG TOBOLKY	15 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Dinamarca	Abbott Scandinavia AB Postboks 509 SE-169 29, Solna Suécia	Reductil	10 mg	Cápsula	via oral
Dinamarca	Abbott Scandinavia AB Postboks 509 SE-169 29, Solna Suécia	Reductil	15 mg	Cápsula	via oral
Dinamarca	1A Farma A/S Herstedøstervej 27-29 DK-2620 Albertslund Dinamarca	Sibutramin "1A Farma"	10 mg	Cápsula	via oral
Dinamarca	1A Farma A/S Herstedøstervej 27-29 DK-2620 Albertslund Dinamarca	Sibutramin "1A Farma"	15 mg	Cápsula	via oral
Dinamarca	Sandoz A/S C. F. Tietgens Boulevard 40 DK-5220 Odense SØ Dinamarca	Sibutramin "Sandoz"	10 mg	Cápsula	via oral
Dinamarca	Sandoz A/S C. F. Tietgens Boulevard 40 DK-5220 Odense SØ Dinamarca	Sibutramin "Sandoz"	15 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Dinamarca	Teva Danmark A/S Østergade 38 DK-1100 København K Dinamarca	Sibutramin "Teva"	10 mg	Cápsula	via oral
Dinamarca	Teva Danmark A/S Østergade 38 DK-1100 København K Dinamarca	Sibutramin "Teva"	15 mg	Cápsula	via oral
Estónia	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Alemanha	REDUCTIL	10mg	Cápsula	via oral
Estónia	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Alemanha	REDUCTIL	15mg	Cápsula	via oral
Estónia	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Eslovénia	SIBUTRIL	10mg	Cápsula	via oral
Estónia	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Eslovénia	SIBUTRIL	15mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Estónia	Zentiva, k.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Praga 10 República Checa	LINDAXA 10	10mg	Cápsula	via oral
Estónia	Zentiva, k.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Praga 10 República Checa	LINDAXA 15	15mg	Cápsula	via oral
Estónia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utreque Países Baixos	SIBUTRAMINE TEVA	10mg	Cápsula	via oral
Estónia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utreque Países Baixos	SIBUTRAMINE TEVA	15mg	Cápsula	via oral
Finlândia	Abbott Scandinavia AB P.O. Box 509 16929 Solna Suécia	Reductil	10 mg, 15 mg	Cápsula	via oral
Finlândia	Sandoz A/S C.F. Tietgens Boulevard 40 5220 Odense SØ Dinamarca	Sibutramin Sandoz	10 mg, 15 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Finlândia	Teva Sweden AB Järnvägsgatan 11 Box 1070 25110 Helsingborg Suécia	Sibutramine Teva	10 mg, 15 mg	Cápsula	via oral
França	ABBOTT France 10, RUE D'ARCUEIL SILIC 233 94528 RUNGIS CEDEX FRANÇA	SIBUTRAL 10 mg, gélule	10 mg	Cápsula	via oral
França	ABBOTT France 10, RUE D'ARCUEIL SILIC 233 94528 RUNGIS CEDEX FRANÇA	SIBUTRAL 15 mg, gélule	15 mg	Cápsula	via oral
Alemanha	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Alemanha	Reductil 10 mg Hartkapseln	10 mg	Cápsula	via oral
Alemanha	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Alemanha	Reductil 15 mg Hartkapseln	15 mg	Cápsula	via oral
Alemanha	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Alemanha	Zelium 10 mg Hartkapseln	10 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Alemanha	Zelium 15 mg Hartkapseln	15 mg	Cápsula	via oral
Alemanha	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Alemanha	Reduxade 10 mg Hartkapseln	10 mg	Cápsula	via oral
Alemanha	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Alemanha	Reduxade 15 mg Hartkapseln	15 mg	Cápsula	via oral
Alemanha	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 82041 Oberhaching Alemanha	Sibutramin - 1A Pharma 10 mg Hartkapseln	10 mg	Cápsula	via oral
Alemanha	1 A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 82041 Oberhaching Alemanha	Sibutramin - 1A Pharma 15 mg Hartkapseln	15 mg	Cápsula	via oral
Alemanha	HEXAL AG Postfach 1263 83602 Holzkirchen Alemanha	Sibutramin-HEXAL 10 mg Hartkapseln	10 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Alemanha	HEXAL AG Postfach 1263 83602 Holzkirchen Alemanha	Sibutramin-HEXAL 15 mg Hartkapseln	15 mg	Cápsula	via oral
Grécia	Abbott Laboratories (Hellas) S.A. 512, Vouliagmenis Avenue GR 17456, Alimos Atenas Grécia	Reductil	10 mg	Cápsula	via oral
Grécia	Abbott Laboratories (Hellas) S.A. 512, Vouliagmenis Avenue GR 17456, Alimos Atenas Grécia	Reductil	15 mg	Cápsula	via oral
Grécia	Teva Pharmaceuticals Europe B.V. European Headquarters Computerweg 10 3542 DR Utreque Países Baixos	Sibutramine/Teva	10mg	Cápsula	via oral
Grécia	Teva Pharmaceuticals Europe B.V. European Headquarters Computerweg 10 3542 DR Utreque Países Baixos	Sibutramine/Teva	15 mg	Cápsula	via oral
Hungria	Zentiva k. s. U Kabelovny 130 102 37 Praga 10 República Checa	LINDAXA	10mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Hungria	Zentiva k. s. U Kabelovny 130 102 37 Praga 10 República Checa	LINDAXA	15mg	Cápsula	via oral
Hungria	Teva Magyarország zrt. Rákóczi út 70-72. 1074 Budapeste Hungria	MINIMECTIL	10mg	Cápsula	via oral
Hungria	Teva Magyarország zrt. Rákóczi út 70-72. 1074 Budapeste Hungria	MINIMECTIL	15mg	Cápsula	via oral
Hungria	Abbott Laboratories Kft. Teve u. 1/a-c 1139 Budapeste Hungria	REDUCTIL	10mg	Cápsula	via oral
Hungria	Abbott Laboratories Kft. Teve u. 1/a-c 1139 Budapeste Hungria	REDUCTIL	15mg	Cápsula	via oral
Islândia	Abbott Scandinavia Gårdsvägen 8 Box 5091 SE-169 29 Solna Suécia	Reductil	10 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Islândia	Abbott Scandinavia Gårdsvägen 8 Box 5091 SE-169 29 Solna Suécia	Reductil	15 mg	Cápsula	via oral
Irlanda	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 Dr Utreque Países Baixos	Sibutramine Teva 10 mg Capsules	10 mg	Cápsula	via oral
Irlanda	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 Dr Utreque Países Baixos	Sibutramine Teva 15 mg Capsules	15 mg	Cápsula	via oral
Irlanda	Abbott Laboratories Ireland Ltd 4051 Kingswood Drive Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda	Reductil 10 mg capsules, hard	10 mg	Cápsula	via oral
Irlanda	Abbott Laboratories Ireland Ltd 4051 Kingswood Drive Citywest Business Campus Dublin 24 Irlanda	Reductil 15 mg capsules, hard	15 mg	Cápsula	via oral
Irlanda	Rowex Ltd Bantry Co.Cork Irlanda	Sitrane 10 mg hard capsules	10 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Irlanda	Rowex Ltd Bantry Co.Cork Irlanda	Sitrane 15 mg hard capsules	15 mg	Cápsula	via oral
Itália	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Itália	REDUXATE	10 mg	Cápsula	via oral
Itália	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Itália	REDUXATE	15 mg	Cápsula	via oral
Itália	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Itália	ECTIVA	10 mg	Cápsula	via oral
Itália	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Itália	ECTIVA	15 mg	Cápsula	via oral
Itália	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Itália	REDUCTIL	10 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Itália	ABBOTT srl Via Pontina Km 52 04010 Campoverde di Aprilia Itália	REDUCTIL	15 mg	Cápsula	via oral
Letónia	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Alemanha	Reductil 15 mg hard capsules	15 mg	Cápsula	via oral
Letónia	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Alemanha	Reductil 10 mg hard capsules	10 mg	Cápsula	via oral
Letónia	Sandoz d.d. Verovškova 57 1000 Ljubljana Eslovénia	Sibutril 15 mg capsules, hard	15 mg	Cápsula	via oral
Letónia	Sandoz d.d. Verovškova 57 1000 Ljubljana Eslovénia	Sibutril 10 mg capsules, hard	10 mg	Cápsula	via oral
Lituânia	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Alemanha	Reductil	10 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Lituânia	Abbott GmbH & Co. KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Alemanha	Reductil	15 mg	Cápsula	via oral
Lituânia	Zentiva k. s. U kabelovny 130 10237 Praga 10 Dolni Mecholupy República Checa	Lindaxa	10 mg	Cápsula	via oral
Lituânia	Zentiva k. s. U kabelovny 130 10237 Praga 10 Dolni Mecholupy República Checa	Lindaxa	15 mg	Cápsula	via oral
Lituânia	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Eslovénia	Sibutril	10 mg	Cápsula	via oral
Lituânia	Sandoz d.d. Verovskova 57 1000 Ljubljana Eslovénia	Sibutril	15 mg	Cápsula	via oral
Lituânia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utreque Países Baixos	Sibutramine Teva	10 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Lituânia	Teva Pharma B.V. Computerweg 10 3542 DR Utreque Países Baixos	Sibutramine Teva	15 mg	Cápsula	via oral
Luxemburgo	Abbott Laboratoires 2,rue du Bosquet B- 1348 Ottignies L.L.N. Bélgica	Reductil	10mg	Cápsula	via oral
Luxemburgo	Abbott Laboratoires 2, rue du Bosquet B- 1348 Ottignies L.L.N. Bélgica	Reductil	15mg	Cápsula	via oral
Malta	Abbott Laboratories Limited Queenborough Kent ME11 5EL Reino Unido	Reductil	10mg	Cápsula	via oral
Malta	Abbott Laboratories Limited Queenborough Kent ME11 5EL Reino Unido	Reductil	15mg	Cápsula	via oral
Países Baixos	Abbott B.V. Siriusdreef 51 2132 WT, Hoofddorp Países Baixos	Reductil 10 mg, capsules, hard	10 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Países Baixos	Abbott B.V. Siriusdreef 51 2132 WT, Hoofddorp Países Baixos	Reductil 15 mg, capsules, hard	15 mg	Cápsula	via oral
Países Baixos	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH, Almere Países Baixos	Sibutramine HCL monohydraat Sandoz 10 mg, harde capsules	10 mg	Cápsula	via oral
Países Baixos	Sandoz B.V. Veluwezoom 22 1327 AH, Almere Países Baixos	Sibutramine HCL monohydraat Sandoz 15 mg, harde capsules	15 mg	Cápsula	via oral
Países Baixos	Medcor Pharmaceuticals B.V. Ketelmeerstraat 142-144 8226 JX, Lelystad Países Baixos	Reductil 15 mg, capsules	15 mg	Cápsula	via oral
Países Baixos	Medcor Pharmaceuticals B.V. Ketelmeerstraat 142-144 8226 JX, Lelystad Países Baixos	Reductil 10 mg, capsules	10 mg	Cápsula	via oral
Países Baixos	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2031 GA, Haarlem Países Baixos	Sibutramine HCL- monohydraat 10 mg PCH, capsules	10 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Países Baixos	Pharmachemie B.V. Swensweg 5 2031 GA, Haarlem Países Baixos	Sibutramine HCL- monohydraat 15 mg PCH, capsules	15 mg	Cápsula	via oral
Noruega	Abbott Scandinavia AB Box 509 169 29 Solna Suécia	REDUCTIL	10 mg	Cápsula	via oral
Noruega	Abbott Scandinavia AB Box 509 169 29 Solna Suécia	REDUCTIL	15 mg	Cápsula	via oral
Noruega	Euromedica Norge AS Jerikoveien 28 C 1067 Oslo Noruega	REDUCTIL	10 mg	Cápsula	via oral
Noruega	Euromedica Norge AS Jerikoveien 28 C 1067 Oslo Noruega	REDUCTIL	15 mg	Cápsula	via oral
Noruega	Sandoz A/ Edvard Thomsens Vej 14 2300 København S Dinamarca	SIBUTRAMIN SANDOZ	10 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Noruega	Sandoz A/ Edvard Thomsens Vej 14 2300 København S Dinamarca	SIBUTRAMIN SANDOZ	15 mg	Cápsula	via oral
Polónia	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. 53 Emilii Plater St. 00-113 Varsóvia Polónia	Afibron	10 mg	Cápsula	via oral
Polónia	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. 53 Emilii Plater St. 00-113 Varsóvia Polónia	Afibron	15 mg	Cápsula	via oral
Polónia	Zentiva a.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Praga 10 República Checa	Lindaxa 10	10 mg	Cápsula	via oral
Polónia	Zentiva a.s. U Kabelovny 130 Dolni Mecholupy 102 37 Praga 10 República Checa	Lindaxa 15	15 mg	Cápsula	via oral
Polónia	Abbott Laboratories Poland Sp. z o. o. ul. Postępu 18A 02-676 Varsóvia Polónia	Meridia 10	10 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Polónia	Abbott Laboratories Poland Sp. z o. o. ul. Postępu 18A 02-676 Varsóvia Polónia	Meridia 15	15 mg	Cápsula	via oral
Polónia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Áustria	Obesan	10 mg	Cápsula	via oral
Polónia	Sandoz GmbH Biochemiestrasse 10 A-6250 Kundl Áustria	Obesan	15 mg	Cápsula	via oral
Polónia	1A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 82041 Oberhaching Alemanha	Sibutramine-1A Pharma	10 mg	Cápsula	via oral
Polónia	1A Pharma GmbH Keltenring 1 + 3 82041 Oberhaching Alemanha	Sibutramine-1A Pharma	15 mg	Cápsula	via oral
Polónia	Biofarm Sp. z o.o. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznan Polónia	Zelixa	10 mg	Comprimido revestido por película	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Polónia	Biofarm Sp. z o.o. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznan Polónia	Zelixa	15 mg	Comprimido revestido por película	via oral
Portugal	ABBOTT LABORATORIOS, LDA Estrada Alfragide 67-AlfraparK-Edifício D, 2610-008 AMADORA Portugal	Zelium	10 mg	Cápsula	via oral
Portugal	ABBOTT LABORATORIOS, LDA Estrada Alfragide 67-AlfraparK-Edifício D, 2610-008 AMADORA Portugal	Zelium	15 mg	Cápsula	via oral
Portugal	ABBOTT LABORATORIOS, LDA Estrada Alfragide 67-AlfraparK-Edifício D, 2610-008 AMADORA Portugal	Reductil	10 mg	Cápsula	via oral
Portugal	ABBOTT LABORATORIOS, LDA Estrada Alfragide 67-AlfraparK-Edifício D, 2610-008 AMADORA Portugal	Reductil	15 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 1 - 3 2740-264 Porto Salvo Portugal	Sibutramina Teva	10 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Teva Pharma – Produtos Farmacêuticos, Lda. Empreendimento Lagoas Park Edifício 1 - 3 2740-264 Porto Salvo Portugal	Sibutramina Teva	15 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Solufarma - Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda. Rua do Tejo, 56 - 9º A Esq 2775-325 Parede Portugal	Sibutramina Sibulaite	10 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Solufarma - Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda Rua do Tejo, 56 - 9º A Esq 2775-325 Parede Portugal	Sibutramina Sibulaite	15 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Solufarma - Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda Rua do Tejo, 56 - 9º A Esq 2775-325 Parede Portugal	Sibutramina Solufarma	10 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Solufarma - Produtos Farmacêuticos Unipessoal, Lda Rua do Tejo, 56 - 9º A Esq 2775-325 Parede Portugal	Sibutramina Solufarma	15 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Farmoz	10 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Farmoz	15 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Pentafarma - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, nº2 - Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Egostar	10 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Pentafarma - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, nº2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Egostar	15 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Pentafarma - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, nº2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Blixie	10 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Blixie	15 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Atrolex	10 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Atrolex	15 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Argam	10 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Argam	15 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Orexinib	10 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Orexinib	15 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Snomas	10 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Snomas	15 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Arpedex	10 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Arpedex	15 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Marcoliz	10 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Marcoliz	15 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Ocam	10 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Ocram	15 mg	Cápsula	via oral
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	Cápsula	via oral
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	Cápsula	via oral
Portugal	Tecnimed - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Fililex	10 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina Fililex	15 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina West Pharma	10 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A. Rua da Tapada Grande, 2 Abrunheira 2710-089 Sintra Portugal	Sibutramina West Pharma	15 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Sibutramina Generis	8.37 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Generis Farmacêutica, S.A. Office Park da Beloura, Edifício 4, Quinta da Beloura 2710-444 Sintra Portugal	Sibutramina Generis	12.556 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra Portugal	Sibutramina Sandoz	10 mg	Cápsula	via oral
Portugal	Sandoz Farmacêutica, Lda. Alameda da Beloura, Edifício 1, 2º - Escritório 15 2710-693 Sintra Portugal	Sibutramina Sandoz	15 mg	Cápsula	via oral
Roménia	Abbott GmbH & Co.KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Alemanha	REDUCTIL 10 mg, capsule	10 mg	Cápsula	via oral
Roménia	Abbott GmbH & Co.KG Max-Planck-Ring 2 65205 Wiesbaden Alemanha	REDUCTIL 15 mg, capsule	15 mg	Cápsula	via oral
Roménia	SANDOZ S.R.L. ROMÂNIA Str. Livezeni nr. 7A, Târgu Mureş, Roménia	MINIMACIN 10 mg, capsule	10 mg	Cápsula	via oral
Roménia	SANDOZ S.R.L. ROMÂNIA Str. Livezeni nr. 7A, Târgu Mureş, Roménia	MINIMACIN 15 mg, capsule	15 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Roménia	S.C. TERAPIA S.A. Str. Fabricii, nr. 124, Cluj-Napoca, Roménia	SILUTON 10 mg, capsule	10 mg	Cápsula	via oral
Roménia	S.C. TERAPIA S.A. Str. Fabricii, nr. 124, Cluj-Napoca, Roménia	SILUTON 15 mg, capsule	15 mg	Cápsula	via oral
Roménia	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L. Str. Domnița Ruxandra nr 12, parter, Sector 2, București Roménia	SIBUTRAMINĂ TEVA 10 mg, capsule	10 mg	Cápsula	via oral
Roménia	TEVA PHARMACEUTICALS S.R.L. Str. Domnița Ruxandra nr 12, parter, Sector 2, București Roménia	SIBUTRAMINĂ TEVA 15 mg, capsule	15 mg	Cápsula	via oral
Roménia	ZENTIVA a.s., U kabelovny 130, 102 37 Praga-10 Dolní Měcholupy, República Checa	LINDAXA 10 mg, capsule	10 mg	Cápsula	via oral
Roménia	ZENTIVA a.s., U kabelovny 130, 102 37 Praga-10 Dolní Měcholupy República Checa	LINDAXA 15 mg, capsule	15 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Eslováquia	Zentiva, k.s. Evropská 846/176a 160 00 Praga 6 República Checa	LINDAXA 10	10 mg	Cápsula	via oral
Eslováquia	Zentiva, k.s. Evropská 846/176a 160 00 Praga 6 República Checa	LINDAXA 15	15 mg	Cápsula	via oral
Eslováquia	TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Teslova 26, 821 02, Bratislava Eslováquia	Sibutramin - Teva 10 mg kapsuly	10 mg	Cápsula	via oral
Eslováquia	TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Teslova 26, 821 02 Bratislava Eslováquia	Sibutramin - Teva 15 mg kapsuly	15 mg	Cápsula	via oral
Eslováquia	Abbott Laboratories Slovakia s.r.o. Karadžicova 10 821 08 Bratislava Eslováquia	Reductil 10 mg	10 mg	Cápsula	via oral
Eslováquia	Abbott Laboratories Slovakia s.r.o. Karadžicova 10 821 08 Bratislava Eslováquia	Reductil 15 mg	15 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Eslovénia	Abbott Laboratories d.o.o. Dolenjska c. 242c SI-1000 Ljubljana Eslovénia	Reductil 10 mg trde kapsule	10 mg	Cápsula	via oral
Eslovénia	Abbott Laboratories d.o.o. Dolenjska c. 242c SI-1000 Ljubljana Eslovénia	Reductil 15 mg trde kapsule	15 mg	Cápsula	via oral
Eslovénia	Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova c. 57 SI-1000 Ljubljana Eslovénia	Sibutramin Lek 10 mg trde kapsule	10 mg	Cápsula	via oral
Eslovénia	Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova c. 57 SI-1000 Ljubljana Eslovénia	Sibutramin Lek 15 mg trde kapsule	15 mg	Cápsula	via oral
Espanha	ABBOTT LABORATORIES, S.A. Avda. de Burgos 28050 Madrid Espanha	REDUCTIL	10mg	Cápsula	via oral
Espanha	ABBOTT LABORATORIES, S.A. Avda. de Burgos 28050 Madrid Espanha	REDUCTIL	15 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Espanha	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L. Guzmán el Bueno 133 Edificio Britania 4ºIzq. 28003 MADRID Espanha	SIBUTRAMINA TEVA	10mg	Cápsula	via oral
Espanha	TEVA GENERICOS ESPAÑOLA, S.L. Guzmán el Bueno 133 Edificio Britania 4ºIzq. 28003 MADRID Espanha	SIBUTRAMINA TEVA	15 mg	Cápsula	via oral
Espanha	IDIFARMA, DESARROLLO FARMACEUTICO Polígono Mocholí. Plaza CEIN 5, Nave B-14Noain (Navarra) Espanha	SIBUTRAMINA IDIFARMA	10 mg	Cápsula	via oral
Espanha	IDIFARMA, DESARROLLO FARMACEUTICO. Polígono Mocholí. Plaza CEIN 5, Nave B-14Noain (Navarra) Espanha	SIBUTRAMINA IDIFARMA	15 mg	Cápsula	via oral
Suécia	Abbott Scandinavia AB Box 509 169 29 Solna Suécia	Reductil	10 mg	Cápsula	via oral
Suécia	Abbott Scandinavia AB Box 509 169 29 Solna Suécia	Reductil	15 mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Suécia	Sandoz A/S, C.F. Tietgens Boulevard 40 DK-5220 Odense SØ Dinamarca	Sibutramin Sandoz	10 mg	Cápsula	via oral
Suécia	Sandoz A/S, C.F. Tietgens Boulevard 40 DK-5220 Odense SØ Dinamarca	Sibutramin Sandoz	15 mg	Cápsula	via oral
Suécia	Teva Sweden AB Box 1070 251 10 Helsingborg Suécia	Sibutramine Teva	10 mg	Cápsula	via oral
Suécia	Teva Sweden AB Box 1070 251 10 Helsingborg Suécia	Sibutramine Teva	15 mg	Cápsula	via oral
Reino Unido	Abbott Laboratories Limited Queenborough Kent ME11 5EL Reino Unido	Reductil 10mg	10mg	Cápsula	via oral
Reino Unido	Abbott Laboratories Limited Queenborough Kent ME11 5EL Reino Unido	Reductil 15mg	15mg	Cápsula	via oral

<u>Estado Membro /UE/AEE</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Reino Unido	Teva UK Limited Brampton Road Hampden Park Eastbourne, East Sussex BN22 9AG Reino Unido	Sibutramine Hydrochloride 10mg Capsules	10mg	Cápsula	via oral
Reino Unido	Teva UK Limited Brampton Road Hampden Park Eastbourne, East Sussex BN22 9AG Reino Unido	Sibutramine Hydrochloride 15mg Capsules	15mg	Cápsula	via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA SUSPENSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DOS MEDICAMENTOS QUE CONTÊM SIBUTRAMINA (VER ANEXO I)

A sibutramina é um inibidor da recaptação da serotonina e noradrenalina, administrado por via oral, indicado como terapêutica adjuvante para doentes adultos no quadro de um programa de controlo de peso, incluindo perda ponderal e manutenção da mesma. A sibutramina deve ser utilizada em conjunto com uma dieta hipocalórica e um aumento da actividade física em

- Doentes com obesidade nutricional e um índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m².

- Doentes com excesso de peso nutricional e um IMC igual ou superior a 27 kg/m², caso estejam presentes outros factores de risco relacionados com a obesidade, tal como diabetes tipo 2 ou dislipidemia.

Na UE, a sibutramina foi autorizada pela primeira vez em Janeiro de 1999. Um procedimento de consulta no âmbito do artigo 31.º foi iniciado em Março de 2002 devido a questões de segurança relacionadas com reacções adversas fatais. Não se chegou a qualquer conclusão sólida no que se refere a estas reacções, pelo que, com base nos dados disponíveis sobre a sibutramina, o CHMP considerou favorável a relação benefício-risco e aprovou um parecer recomendando a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM). Não obstante, foi solicitada aos titulares das AIM a realização de um estudo extenso de resultados cardiovasculares, desenhado para comparar a sibutramina com um placebo no âmbito de um tratamento padrão para controlo de peso, em indivíduos com excesso de peso ou obesos com 55 ou mais anos de idade e com risco de eventos cardiovasculares (CV) com base em antecedentes documentados de doença ou na presença de factores de risco CV adicionais, como diabetes. O estudo *Sibutramine Cardiovascular OUTcomes* (SCOUT) foi iniciado em Janeiro de 2003.

Um procedimento ao abrigo do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE foi iniciado em Novembro de 2009 com base nos resultados preliminares do estudo SCOUT, que sugeriam um risco cardiovascular acrescido com o tratamento com sibutramina comparativamente ao placebo. O CHMP aprovou uma lista de questões solicitando aos titulares da AIM a discussão dos resultados do estudo SCOUT, com particular enfoque nas taxas de abandono, eventos adversos, dados estatísticos e as implicações dos dados para a relação benefício/risco e medidas de minimização de riscos. O SCOUT tinha a potência estatística de um estudo de superioridade com o objectivo de demonstrar uma diminuição na taxa de eventos CV do critério de avaliação principal (ECAP) (incluindo enfarte do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, paragem cardíaca reanimada e morte cardiovascular devida a enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral) nos doentes tratados com sibutramina comparativamente ao placebo. Em consequência, o CHMP manifestou preocupação devido à probabilidade de o aumento nas taxas de ECAP no braço do estudo tratado com sibutramina comparativamente ao placebo ser, de facto, suficiente para ser estatisticamente significativo.

Na sequência da avaliação das respostas dos titulares das AIM, o CHMP considerou que os resultados do SCOUT fornecem prova de riscos cardiovasculares e cerebrovasculares acrescidos associados à utilização da sibutramina em doentes de alto risco. O tratamento com sibutramina resultou numa maior incidência de ECAP (os mais importantes foram, especificamente, o enfarte do miocárdio não fatal e o acidente vascular cerebral), comparativamente ao placebo, em doentes com antecedentes de doença cardiovascular (doentes incluídos nas contra-indicações no Resumo das Características do Medicamento (RCM)). Nos doentes tratados de acordo com o RCM aprovado, ou seja, que não apresentavam contra-indicações, que representavam menos de 10% dos doentes incluídos, foi observado um ligeiro aumento numérico no risco de eventos cardiovasculares, comparativamente ao grupo com placebo, embora os valores sejam baixos e os intervalos de confiança sejam amplos neste subgrupo. A sibutramina aumentou significativamente a pressão arterial e a frequência cardíaca comparativamente ao placebo (embora ambos reduzissem a pressão arterial diastólica e a frequência cardíaca em doentes a perder peso), o que poderá ter contribuído para as diferenças observadas nas taxas de eventos CV.

O CHMP concluiu igualmente que o estudo SCOUT confirma que a sibutramina tem, em média, apenas um efeito modesto na redução de peso em doentes obesos. Os dados do SCOUT demonstram um benefício inferior comparativamente a ensaios anteriores e à meta-análise de Rucker *et al.* (2007). Apenas 30,4% dos doentes responderam ao tratamento com sibutramina (resposta definida como a perda de pelo menos 5% de peso corporal em 3 meses), comparativamente a 19,5% dos doentes tratados com placebo. Na fase introdutória (durante a qual todos os indivíduos foram tratados com sibutramina), a população em intenção de tratar atingiu uma média inicial de perda ponderal de 2,6 kg com o tratamento com sibutramina. No final da fase de aleatorização, os doentes tratados com sibutramina atingiram uma média de perda ponderal adicional de 0,91 kg, enquanto o grupo tratado com placebo apresentou um aumento médio de 1,02 kg relativamente ao peso de base determinado no início da fase de aleatorização. A variação média de peso entre o valor basal medido no período introdutório e a visita final do período de tratamento demonstra, por conseguinte, que os doentes tratados com sibutramina perderam 1,9 kg mais do que os tratados com placebo (3,5 kg vs 1,6 kg). O tratamento com sibutramina em todos os doentes durante a fase introdutória pode ter contribuído para que a diferença na perda ponderal entre doentes tratados com sibutramina e com placebo observada no ensaio SCOUT fosse menor comparativamente a estudos anteriores. Em todos os ensaios, incluindo o SCOUT, a perda ponderal média com sibutramina foi de 2-4 kg mais do que com o placebo. Após 12 meses de tratamento não foi atingida qualquer perda ponderal média adicional com a sibutramina. Além disso, a manutenção da perda ponderal após cessação do tratamento é questionável. Embora tanto os doentes tratados com sibutramina como os doentes a receber placebo tenham apresentado taxas reduzidas de eventos CV quando perdiam peso, comparativamente aos que não perdiam, verificou-se um acréscimo dos eventos CV com a utilização de sibutramina comparativamente ao placebo, o que sugere que a perda ponderal conseguida com a sibutramina não foi suficiente para contrabalançar os seus efeitos CV adversos.

O CHMP observou que os dados do SCOUT demonstram claramente que os doentes com obesidade e doença CV conhecida a tomar sibutramina estão expostos a um risco acrescido de eventos CV comparativamente ao placebo. Os doentes tratados com sibutramina no SCOUT tiveram uma maior incidência, estatisticamente significativa, de ECAP comparativamente aos tratados com placebo (risco relativo (RR) 1,161; $p=0,016$), provocados por enfarte do miocárdio não fatal (RR 1,275; $p=0,022$) e acidente vascular cerebral não fatal (RR 1,354; $p=0,026$). Estes eventos não fatais são considerados graves e potencialmente fatais e podem ser associados a uma morbilidade considerável. O CHMP considerou que um risco CV acrescido pode também aplicar-se a doentes aos quais a sibutramina pode ser prescrita, uma vez que os doentes com excesso de peso ou obesos apresentam um risco mais elevado de doença cardiovascular.

A comparação dos doentes com resposta ao tratamento com sibutramina e dos doentes sem resposta ao placebo (embora tal comparação possa ser influenciada por diferenças comportamentais, incluindo cumprimento da dieta e exercício, e não seja uma comparação lógica ou científica) fornece a relação benefício/risco mais favorável para a sibutramina. Inclusive nesta “situação óptima”, aproximadamente 1400 doentes teriam de ser tratados com sibutramina para prevenir um evento CV. Por outro lado, a comparação dos doentes com resposta à sibutramina e dos doentes com resposta ao placebo (que não tem em conta que mais doentes atingiram 5% de perda de peso com sibutramina comparativamente ao placebo) revela que, para a ocorrência de um evento CV adicional, seria necessário expor 347 doentes à sibutramina.

O CHMP considerou que a indicação actualmente aprovada e as contra-indicações já fornecem restrições substanciais e que não seria prático aumentar as restrições. Além disso, embora se encontrem disponíveis testes sofisticados de despistagem das doenças CV, tais testes não são fiáveis para prever eventos CV futuros, nem práticos para a detecção de doença CV antes de um tratamento com sibutramina. Na sua reunião de Dezembro de 2009, o CHMP aprovou, na sequência da explicação oral dos titulares das AIM, uma lista de questões pendentes, solicitando aos titulares das AIM que, com base nos dados do estudo SCOUT, analisassem com mais pormenor qualquer população potencial de doentes na qual se possa demonstrar uma relação benefício/risco favorável, a prova de qualquer efeito favorável do tratamento com sibutramina comparativamente ao placebo, e as

medidas adicionais de minimização de riscos. O CHMP solicitou igualmente a realização de uma reunião do Grupo de Aconselhamento Científico “Diabetes/Endocrinologia” em Janeiro a fim de contar com o contributo adicional da parte de peritos.

Os dados estratificados por grupo de risco CV revelam que o grupo “CV + DM” (doença cardiovascular mais diabetes Tipo 2) apresentou o risco mais elevado de ECAP, seguido do grupo “Apenas CV” (doença cardiovascular) e do grupo “Apenas DM” (diabetes Tipo 2). Porém, embora não tenha havido prova de risco acrescido de ECAP ou mortalidade no grupo “Apenas DM”, a prova de benefício foi considerada fraca. Além disso, o aumento na duração de utilização tendia a aumentar o risco de ECAP não fatais neste subgrupo e a estimativa pontual de ECAP não fatais tendia para o dano no ponto temporal dos três anos. O CHMP assinalou também que a influência do género no âmbito deste subgrupo (61% de mulheres comparativamente a 32-37% no grupo “Apenas CV” e 36% no grupo CV + DM) é digna de consideração, já que a análise de regressão de Cox sugere que o risco de apresentar um critério de avaliação principal é 40% menor nas mulheres do que nos homens. A curva de Kaplan-Meier mostra um aumento precoce do risco de ECAP e um aumento ainda mais precoce de ECAP não fatais. Os titulares das AIM insistiram no benefício da perda ponderal induzida pela sibutramina durante o período introdutório e sugeriram que tal influenciaria os resultados do grupo com placebo. Embora tal tenha sido tido em conta, o CHMP considerou que os dados demonstram que o risco de eventos CV para doentes que continuaram o tratamento com sibutramina era mais elevado do que nos que continuaram com placebo. Adicionalmente, o CHMP sublinhou a exclusão de 231 doentes de alto risco com aumento da pressão arterial e/ou frequência cardíaca durante o período introdutório, o que provavelmente reduziu e subestimou o risco real de eventos CV no ramo sibutramina, já que é improvável que na prática clínica se realize uma monitorização tão regular e minuciosa da pressão arterial e da frequência cardíaca. Os titulares das AIM forneceram dados sobre melhorias nos marcadores de substituição associados ao tratamento com sibutramina, mas o CHMP observou que, apesar destes efeitos, se tinha observado um risco cardiovascular acrescido, não havendo outros benefícios além dos indirectamente relacionados com a perda de peso.

O CHMP avaliou as medidas propostas de minimização de riscos, mas não constatou qualquer alteração no que se refere à população actualmente indicada, nem a testes suplementares para despistagem de doenças cardiovasculares desconhecidas além dos já enumerados no RCM. O CHMP reconheceu a dificuldade de identificar e excluir doentes com risco de doença CV, uma vez que a própria obesidade constitui um factor de risco para doença CV. As medidas educativas propostas (incluindo cartas de comunicação directa aos profissionais de saúde (DHPC), documentos de perguntas e respostas, um centro de atendimento telefónico e um sítio web seguro, bem como registos do seguimento dos doentes) não foram consideradas susceptíveis de diminuir o risco para os doentes nem de permitir a identificação de doentes com doença CV desconhecida, uma vez que as complicações ateroscleróticas não podem ser diagnosticadas por medições da pressão arterial, da frequência cardíaca ou do peso. Uma revisão da embalagem a fim de limitar a prescrição a um 1 mês não foi considerada susceptível de reduzir o risco cardiovascular acrescido associado à sibutramina, e a restrição da prescrição a um mês poderia não ser adequada no caso de um medicamento receitado em cuidados primários para uma doença de prevalência crescente. Além disso, dada a clara divergência de riscos entre os doentes tratados com sibutramina e os tratados com placebo no início da terapêutica, o CHMP não concordou que os dados justificam a duração de tratamento de um ano. Da mesma forma, observou-se que era improvável que o ciclo anual proposto de apresentação de relatórios periódicos actualizados sobre segurança (PSUR) favorecesse o cumprimento do RCM no que se refere à prescrição. Em conclusão, o CHMP considerou as medidas propostas de minimização de riscos não eram suficientes para garantir o cumprimento do RCM nem para minimizar adequadamente os potenciais riscos cardiovasculares e cerebrovasculares.

Relação benefício/risco

Em conclusão, o CHMP considerou que os resultados do estudo SCOUT levantam motivos de preocupação. Embora em condições normais a sibutramina não fosse prescrita à maioria dos doentes incluídos no estudo SCOUT, uma vez que o medicamento é contra-indicado nos doentes com doença CV conhecida, um risco CV acrescido é igualmente relevante para o uso clínico da sibutramina porque os doentes com excesso de peso e obesos apresentam um risco superior de doença CV. Além disso, é impossível excluir doentes com doença cardiovascular desconhecida do tratamento com sibutramina mesmo com a implementação de medidas de minimização de riscos. O estudo SCOUT tinha a potência estatística de um estudo de superioridade com o objectivo de demonstrar uma diminuição na taxa de ECAP nos doentes tratados com sibutramina comparativamente ao placebo. Dada a eficácia modesta e os riscos conhecidos da sibutramina, a demonstração estatisticamente sólida de um risco acrescido de enfarte do miocárdio não fatal e de acidente vascular cerebral nos doentes com doença CV ou diabetes Tipo 2 tratados com sibutramina comparativamente a placebo é, pois, motivo de considerável preocupação. A utilização actual da sibutramina já é consideravelmente limitada pelo RCM e não foram identificadas novas restrições úteis ou práticas. Além disso, não foi possível, com base nos dados do SCOUT e de outros estudos publicados ou não publicados, identificar grupos de doentes que podiam beneficiar da utilização da sibutramina sem um risco cardiovascular acrescido. Não foram demonstrados de forma convincente outros efeitos benéficos nos doentes no que se refere a outras classes de sistemas de órgãos.

À luz do acima exposto, o CHMP concluiu que a relação benefício/risco dos medicamentos que contêm sibutramina não é considerada favorável, pelo que recomendou a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos que contêm sibutramina referidos no Anexo I.

FUNDAMENTOS DA SUSPENSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

O Comité teve em conta os dados do estudo SCOUT, as respostas dos titulares das AIM às questões do CHMP, o relatório do Grupo de Aconselhamento Científico “Diabetes e Endocrinologia” e as discussões no Comité,

Considerando que:

- o Comité considerou o procedimento ao abrigo do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, no que se refere aos medicamentos que contêm sibutramina;o Comité concluiu que o estudo SCOUT demonstrou um risco acrescido de eventos cardiovasculares graves em indivíduos com doença cardiovascular tratados com sibutramina e, uma vez que indivíduos obesos apresentam maior risco de doença cardiovascular, os riscos identificados no estudo SCOUT são considerados relevantes para o uso clínico da sibutramina;o Comité considerou que os problemas de segurança cardiovascular não são suficientemente contrabalançados pelos efeitos benéficos da sibutramina, já que, em média, a perda ponderal conseguida com o medicamento é modesta, podendo não ser mantida após a cessação do tratamento;o Comité considerou ainda que, com base nos dados actuais, não pode ser identificada uma população de doentes na qual os medicamentos que contêm sibutramina tenham uma relação benefício/risco claramente positiva;o Comité considerou que as medidas de minimização dos riscos propostas pelos titulares das AIM não garantirão o cumprimento do RCM nem protegerão adequadamente a saúde pública,

O CHMP concluiu que a relação benefício/risco dos medicamentos que contêm sibutramina é desfavorável à luz dos resultados do estudo SCOUT e é considerada negativa.

Nos termos do disposto no n.º 2 do artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência aprovou um parecer recomendando a suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado para todos os medicamentos que contêm sibutramina (ver Anexo 1). O CHMP recomendou igualmente a adopção de medidas temporárias, pelo que recomendou à Comissão Europeia a suspensão imediata da comercialização e utilização de medicamentos que contêm sibutramina em todos os Estados-Membros da UE em causa, enquanto se aguarda a adopção de medidas definitivas.

Para o levantamento da suspensão, os titulares das AIM deverão fornecer dados convincentes que identifiquem uma população de doentes na qual possa ser demonstrada uma eficácia duradoura e clinicamente relevante dos medicamentos que contêm sibutramina, e na qual os benefícios sejam superiores aos riscos (ver Anexo III).

ANEXO III

CONDIÇÕES PARA O LEVANTAMENTO DA SUSPENSÃO

Para o levantamento da suspensão, os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado terão de fornecer às Autoridades Nacionais Competentes o seguinte:

Dados convincentes que identifiquem uma população de doentes na qual possa ser demonstrada uma eficácia duradoura e clinicamente relevante dos medicamentos que contêm sibutramina, e na qual os benefícios sejam superiores aos riscos.