

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Сибутрамин Сандоз 10 mg капсули, твърди
Сибутрамин Сандоз 15 mg капсули, твърди

ОДОБРЕНО!
ДАТА 11-5257/24.06.09
5258

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Сибутрамин Сандоз 10 mg твърди капсули

Активното вещество е сибутраминов хидрохлорид монохидрат (*sibutramine hydrochloride monohydrate*). Всяка капсула съдържа 10 mg сибутраминов хидрохлорид монохидрат.
Помощни вещества: съдържа 162,5 mg лактоза монохидрат.

Сибутрамин Сандоз 15 mg твърди капсули

Активното вещество е сибутраминов хидрохлорид монохидрат (*sibutramine hydrochloride monohydrate*). Всяка капсула съдържа 15 mg сибутраминов хидрохлорид монохидрат.
Помощни вещества: съдържа 157,5 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Сибутрамин Сандоз 10 mg твърди капсули: капсула с жълта долна част и жълта горна част, съдържаща бял до почти бял прах.

Сибутрамин Сандоз 15 mg твърди капсули: капсула с бяла горна част и бяла долна част, съдържаща бял до почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Сибутрамин е показан за допълнителна терапия към програма за намаляване на телесното тегло:

- Пациенти със затлъстяване от прехранване и индекс на телесната маса (BMI) 30 kg/m^2 или повече
- Пациенти с наднормено тегло и BMI 27 kg/m^2 или повече, ако съществуват други съпътстващи рискови фактори като диабет тип 2 или дислипидемия.

Забележка:

Сибутрамин Сандоз твърди капсули може да бъде предписан само на пациенти, които не са отговорили адекватно на подходящия за тях понижаващ теглото режим, т.е. на пациенти, които са имали затруднения да достигнат или задържат $> 5\%$ понижение на телесното тегло в продължение на 3 месеца.

Лечението със Сибутрамин Сандоз твърди капсули трябва да бъде част от дългосрочен комплексен терапевтичен подход за понижаване на телесното тегло под наблюдение на лекар с опит в лечението на затлъстяването. Подходящият подход към лечението на затлъстяването трябва да включва промени в диетата и поведението, както и повишена физическа активност. Такъв комплексен подход е необходим за постигане на трайна промяна в навиците на хранене и в поведението, които са в основата на дългосрочно поддържане на пониженото тегло след прекратяване приема на сибутрамин, така че да са в състояние да поддържат телесното си тегло и след прекратяване на приема на лекарството. Те трябва да бъдат информирани, че ако не успеят да постигнат това, може отново да увеличат теглото си. Дори след прекратяване приема на сибутрамин, проследяването на пациента от страна на лекаря е препоръчително.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Началната доза е една (1) капсула Сибутрамин Сандоз 10 mg твърди капсули, погълната цяла, еднократно дневно, сутрин, приета с течност (напр. чаша вода). Капсулите могат да се приемат с или без храна.

При пациенти с неадекватен отговор към Сибутрамин Сандоз 10 mg твърди капсули 10 mg (дефиниран като по-малко от 2 kg понижение на телесното тегло след четири (4) седмици лечение), дозата може да бъде увеличена до една (1) капсула Сибутрамин Сандоз 15 mg твърди капсули, еднократно дневно, ако дозата на Сибутрамин Сандоз 10 mg твърди капсули е била понесена добре.

Лечението трябва да се прекрати при пациенти, които не са отговорили адекватно на Сибутрамин Сандоз 15 mg твърди капсули, (дефиниран като по-малко от 2 kg понижение на телесното тегло след четири (4) седмици лечение). В тези случаи е налице повишен риск от нежелани лекарствени реакции (вж. точка 4.8).

Продължителност на лечението

Лечението трябва да бъде прекратено при пациенти, които не са отговорили адекватно, т.е. чието понижаване на телесното тегло е било по-малко от 5 % от тяхното първоначално телесно тегло или чието понижаване на телесно тегло за период от три (3) месеца след започване на лечението е било по-малко от 5% от тяхното първоначално телесно тегло.

Лечението не трябва да се продължава при пациенти, които отново са наддали 3 kg или повече, след като преди това са понижали теглото си.

При пациенти със съпътстващи заболявания се препоръчва лечението със сибутрамин да бъде продължено единствено, ако понижаването на теглото е свързано с други клинични ползи, като например подобрене в липидния профил при пациенти с дислипидемия или гликемичен контрол на диабет тип 2.

Сибутрамин може да бъде прилаган за период до една година. Данните по отношение на употребата над една година са ограничени.

4.3 Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към сибутраминов хидрохлорид монохидрат или към някое от помощните вещества
- Органни причини за затлъстяване
- Анамнеза за сериозни разстройства на храненето
- Психични заболявания. Сибутрамин е показал потенциална антидепресантна активност при изпитвания върху животни и следователно, не може да се изключи възможността сибутрамин да индуцира маниен епизод при пациенти с биполарно разстройство.
- Синдром на Gilles de la Tourette

- Едновременна употреба или употреба в предходните две седмици на моноаминоксидазни инхибитори, или на други централно действащи лекарствени продукти за лечение на психични нарушения (като например антидепресанти, антипсихотици), лекарства за понижаване на телесното тегло или за лечение на нарушения на съня – триптофан
- Анамнеза за исхемична болест на сърцето, застойна сърдечна недостатъчност, тахикардия, периферна артериалнооклузивна болест, аритмия или мозъчносъдова болест (инсулт или преходно нарушение на мозъчното кръвообръщение (ТИА))
- Неадекватно контролирана артериална хипертония > 145/90 mmHg; вж. точка 4.4)
- Хипертиреоидизъм
- Тежка чернодробна недостатъчност
- Тежка бъбречна недостатъчност и пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на диализа
- Доброкачествена хиперплазия на простатата със задръжка на урина
- Феохромоцитом
- Тесноъгълна глаукома
- Анамнеза за злоупотреба с наркотици, лекарствени продукти или алкохол
- Бременност или кърмене (вж. точка 4.6)
- Деца и юноши до 18 години, поради недостатъчност на данните
- Пациенти над 65-годишна възраст, поради недостатъчност на данните.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения:

Кръвното налягане и сърдечната честота трябва да се следят при всички пациенти, които приемат сибутрамин, тъй като той може да причини значително повишаване на кръвното налягане при някои пациенти. По време на първите три месеца от лечението тези параметри трябва да бъдат проследявани на всеки 2 седмици; между месеци 4 и 6 тези параметри трябва да бъдат проследявани веднъж месечно, а след това редовно на максимални интервали от по три месеца. Лечението трябва да бъде преустановено при пациенти, които по време на две последователни визити са имали повишение на сърдечната честота > 10 удара в минута или на систолно/диастолно артериално налягане с > 10 mmHg. При пациенти с хипертония и с добър контрол преди това, ако артериалното налягане надхвърли 145/90 mmHg при две последователни отчитания, лечението трябва да бъде преустановено (вж. точка 4.8). При пациенти със синдром на сънна апнея артериалното налягане трябва да бъде мониторирано особено внимателно.

- За употребата на сибутрамин съвместно със симпатомиметици, вж. точка 4.5.
- Макар сибутрамин да не е бил свързан с първична белодробна хипертония, с оглед на общите рискове при лекарствените продукти против затлъстяване, е важно да се внимава за симптоми като прогресираща диспнея, гърдна болка и отоци по глезените по време на рутинните контролни прегледи. Пациентите трябва да бъдат съветвани да се обърнат незабавно към лекар, ако се появят такива симптоми.
- Сибутрамин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия.
- При оценката на сибутрамин са установени повишени плазмени нива при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност. Въпреки че не са съобщавани никакви нежелани лекарствени реакции, сибутрамин трябва да се използва с повишено внимание при такива пациенти.
- Въпреки че посредством бъбреците се екскретират единствено неактивни метаболити, сибутрамин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност.

- Сибутрамин трябва да се прилага с повишено внимание при анамнеза за моторни или вербални тикове.
- Жените в детеродна възраст трябва да прилагат достатъчно ефективна контрацепция, докато приемат сибутрамин.
- Налице е възможност за възникване на зависимост при едновременното приемане на лекарствени продукти, действащи върху централната нервна система (ЦНС). Въпреки това, наличната клинична информация не е показала никакви данни за лекарствена зависимост при приемането им със сибутрамин.
- Налице е обща загриженост, че определени лекарствени продукти против затлъстяване се свързват с повишен риск от сърдечна валвулопатия. Въпреки това, наличната клинична информация не е показала никакви данни за повишена честота на валвулопатия по отношение на сибутрамин.
- Лечението, при пациенти с анамнеза за сериозни нарушения на храненето, като анорексия невроза и булимия невроза, е противопоказно. Няма налични данни по отношение на сибутрамин при лечението на пациенти с пристъпно (компулсивно) разстройство на храненето.
- Сибутрамин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с откритоъгълна глаукома и при онези, които са с риск от повишено вътреочно налягане, напр. фамилна анамнеза.
- Подобно на други агенти, които инхибират серотониновото обратно захващане, налице е повишен риск от кървене (включващ гинекологично, гастроинтестинално, друго кожно или лигавично кървене) при пациенти, които приемат сибутрамин. Следователно, сибутрамин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, предразположени към епизоди на кървене и при тези, приемащи съпътстващи лекарствени продукти, които влияят на хемостазата и върху функцията на тромбоцитите.
- При пациенти на лечение със сибутрамин рядко са съобщавани случаи на депресия, опити за самоубийство и самоубийство. Следователно, изисква се особено внимание при пациенти с анамнеза за депресия. Ако по време на лечението със сибутрамин се проявят признаци или симптоми на депресия, трябва да се обсъди прекратяването на приема на сибутрамин и започването на съответното подходящо лечение.
- Сибутрамин съдържа лактоза и по тази причина не трябва да се употребява при пациенти с редки наследствени проблеми като галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция.

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Сибутрамин и неговите активни метаболити се елиминират посредством чернодробния метаболизъм. Основният участващ ензим е CYP3A4, а CYP2C9 и CYP1A2 също могат да се включат. Сибутрамин трябва да се прилага с повишено внимание при едновременна употреба с лекарствени продукти, които влияят активността на ензима CYP3A4 (вж. точка 5.2). Инхибиторите на CYP3A4 включват кетоназол, итраконазол, еритромицин, кларитромицин, тролеандомицин и циклоспорин. Едновременното прилагане на кетоназол или еритромицин със сибутрамин е повишило плазмените концентрации (AUC) на активните метаболити на сибутрамин (съответно 23% или 10%) в едно проучване за взаимодействията. Средните стойности на сърдечната честота са се увеличили до 2,5 удара в минута повече отколкото при самостоятелната употреба на сибутрамин.

Рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и дексаметазон са ензимни индуктори на CYP3A4 и могат да ускорят метаболизма на сибутрамин, макар това да не е потвърдено експериментално.

Едновременната употреба на няколко лекарствени продукти, всеки от които повишава нивата на серотонин в мозъка, може да доведе до възникването на сериозни взаимодействия. Това явление се нарича серотонинов синдром и може да възникне в редки случаи при едновременната употреба на някои селективни инхибитори на серотониновото обратно захващане (SSRI), едновременно с някои лекарства прилагани за лечение на мигрена (като например суматриптан, дихидроерготамин), или заедно с определени опиоиди (като например пентазоцин, петидин, фентанил, декстрометорфан) или в случаите на едновременна употреба на два SSRI.

Тъй като сибутрамин инхибира серотониновото обратно захващане (заедно с другите си ефекти), сибутрамин не трябва да се употребява едновременно с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на серотонин в мозъка.

Едновременната употреба на сибутрамин с други лекарствени продукти, които могат да повишат артериалното налягане или сърдечната честота (напр. симпатомиметици), не е изучавана систематично. Лекарствените продукти от този тип включват определени продукти против кашлица, простуда и алергия (напр. ефедрин, псевдоефедрин), както и определени деконгестанти (напр. ксилометазолин). Трябва да се подхожда с внимание при предписването на сибутрамин на пациенти, които използват тези лекарствени продукти.

Сибутрамин не повлиява ефективността на пероралните контрацептиви.

При единични дози, сибутрамин приложен едновременно с алкохол, не се наблюдава влошаване на познавателната или психомоторна дейност. Консумацията на алкохол обаче, като цяло не съответства на препоръчаните диетични правила.

Няма налични данни по отношение на едновременната употреба на сибутрамин и орлистат.

Между прекратяването на приема на сибутрамин и започването на инхибитори на моноаминооксидазата трябва да изминат две седмици.

4.6 Бременност и кърмене

Употреба по време на бременност

Сибутрамин не трябва да се употребява по време на бременност. Като цяло се счита за неуместно да се използват лекарствени продукти за понижаване на теглото по време на бременност, затова жените в детеродна възраст трябва да прилагат адекватен метод на контрацепция, докато приемат сибутрамин и да уведомят лекаря си, ако забременеят, или ако възнамеряват да забременеят по време на лечението. Не са провеждани контролирани изпитвания със сибутрамин при бременни жени. Изпитвания при бременни зайци са демонстрирали ефекти върху възпроизводството при дози, токсични за майката (вж. точка 5.3 "Предклинични данни за безопасност". Значението на тези данни по отношение на хората е неизвестно.

Употреба по време на кърмене

Не е известно дали сибутрамин се екскретира в майчиното мляко и поради това употребата му по време на кърмене е противопоказана.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки че сибутрамин не повлиява психомоторните или познавателни функции при здрави доброволци, всеки централно действащ лекарствен продукт може да наруши способността за преценка, мислене или двигателни умения.

Поради това пациентите трябва да бъдат предупредени, че способността им да шофират, работят с машини или да се трудят в рискова среда може да бъде намалена по време на приема на сибутрамин.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Повечето съобщени нежелани лекарствени реакции със сибутрамин се проявяват в началото на лечението (през първите 4 седмици). Тяхната тежест и честота намаляват с времето. Като цяло, не са били сериозни, не са налагали прекъсване на лечението и са били обратими.

Нежеланите лекарствени реакции, които са наблюдавани по време на клиничните изпитвания във фази II/III са изброени по-долу по анатомични системи на тялото (много чести $\geq 1/10$), чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$):

Анатомични системи на тялото	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Сърдечни нарушения (вижте подробна информация по-долу)	Чести	Тахикардия Палпитации Повишено кръвно налягане/хипертония Вазодилатация (топли вълни)
Нарушения на нервната система	Много чести	Сухота в устата Безсъние
	Чести	Световъртеж Парестезия Главоболие Тревожност
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Запек
	Чести	Гадене Обостряне на хемороидите
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Изпотяване

Сърдечносъдова система

Наблюдават се средно увеличение на систоличното и диастоличното артериално налягане с 2-3 mmHg и средно увеличение на сърдечната честота с 3-7 удара в минута. В отделни случаи не могат да се изключат и по-значителни увеличения на артериалното налягане и сърдечната честота.

Всички клинично значими увеличения на артериалното налягане и сърдечната честота са с тенденция да се проявят рано в курса на лечението (първите 4-12 седмици). В тези случаи лечението трябва да се прекрати (вж. точка 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

За употребата на сибутрамин при пациенти с хипертония, вж. точка 4.3 “Противопоказания” и 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”.

Клинично значимите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и при постмаркетинговото проследяване са изброени по-долу по анатомични системи на тялото:

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Тромбоцитопения, пурпура на Henoch-Schonlein

Сърдечносъдови нарушения:

Предсърдно мъждене, пароксизмална суправентрикуларна тахикардия

Нарушения на имунната система:

Съобщавани са реакции на алергична свръхчувствителност, вариращи от леки кожни обриви и уртикария до ангиоедем и анафилаксия.

Психични нарушения:

Превъзбуденост

Депресия при пациенти както с, така и без предхождаща анамнеза за депресия (вж. точка 4.4).

Нарушения на нервната система:

Припадъци

Серотонинов синдром при едновременно приложение на други средства, повлияващи серотониновото освобождаване (вж. точка 4.5)

Предходно краткотрайно нарушение на паметта

Нарушения на очите:

Замъглено виждане

Стомашно-чревни нарушения:

Диария, повръщане, стомашно-чревни кръвоизливи

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Алопеция, обрив, уртикария, кожни кръвоизливи (екхимози, петехии)

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

Остър интерстициален нефрит, мезангиокапилярен гломерулонефрит, задръжка на урина

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата:

Аномалии в еякулацията/оргазма, импотентност, нарушения в менструалния цикъл, метрорагия

Изследвания:

Обратимо повишаване на чернодробните ензими

Други:

Рядко са наблюдавани симптоми на отнемане като главоболие и повишен апетит.

4.9 Предозиране

Опитът с предозиране със сибутрамин е ограничен. Най-често проявените нежелани реакции, свързани с предозиране са тахикардия, хипертония, главоболие и замаяност. Лечението трябва да се състои в общите мерки, прилагани при лечението на предозиране като поддържане проходимостта на дихателните пътища, следене на сърдечно-съдовите функции и общи симптоматични и поддържащи мерки. Ранното прилагане на активен въглен може да забави

резорбцията на сибутрамин. От полза може да е също извършването на стомашна промивка. При пациентите с повишено артериално налягане или тахикардия може да е показано приложение на бета-блокери, но то трябва да става при повишено внимание. Резултатите от проучвания на пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на диализа показват, че метаболитите на сибутрамин не се елиминират в задоволителна степен чрез хемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: лекарства против затлъстяване – с централно действие
АТС код А08А А10.

Сибутрамин проявява своите терапевтични ефекти предимно посредством своите активни вторични и първични аминометаболити (метаболит 1 и метаболит 2), които са инхибитори на обратното захващане на норадреналин, серотонин (5-хидрокситриптамин; 5-НТ) и допамин. В човешката мозъчна тъкан, метаболит 1 и метаболит 2 са приблизително 3 пъти по-силни като *in vitro* инхибитори на обратното захващане на норадреналин и серотонин, отколкото на обратното захващане на допамин. В плазмените проби, взети от лекувани със сибутрамин доброволци е установено значимо инхибиране на захващането на норадреналин (73%) и на серотонин (54%), без значимо инхибиране на захващането на допамин (16%). Сибутрамин и неговите метаболити не са нито моноаминоосвобождаващи агенти, нито моноаминооксидазни инхибитори. Те не притежават никакъв афинитет към голям брой от невротрансмитерните рецептори, включително серотонинергичните (5-НТ₁, 5-НТ_{1А}, 5-НТ_{1В}, 5-НТ_{2А}, 5-НТ_{2С}), адренергичните (β_1 , β_2 , β_3 , α_1 , α_2), допаминергичните (D₁-подобни, D₂-подобни), мускариновите, хистаминовите (H₁), бензодиазепиновите и NMDA рецепторите.

При животински модели, използващи както слаби, така и затлъстели плъхове, сибутрамин води до понижаване наддаването на тегло. Смята се, че това е в резултат от неговото повлияване върху приема на храната, т.е като усилва усещането за ситост, а също и повишената термогенеза допринася за понижаване на теглото. За тези ефекти е наблюдавано, че се опосредстват чрез инхибиране на обратното захващане на норадреналин и серотонин.

В клиничните изпитвания при хора, сибутрамин показва, че води до понижаване на теглото чрез усилване на усещането за ситост. Налице са също и данни, които демонстрират термогенен ефект на сибутрамин посредством облекчаване на адаптивното понижаване на метаболитния ритъм в покой през периода на понижаване на телесното тегло. Понижаването на теглото, предизвикано от сибутрамин, се съпровожда от благоприятни промени в серумните липиди и в гликемичния контрол при пациенти с дислипидемия и съответно диабет тип 2.

При пациенти със затлъстяване и захарен диабет тип 2, понижаването на теглото, предизвикано от сибутрамин, е свързано със средно понижаване от 0,6% (единици) по отношение на HbA_{1c}. Подобно, при пациенти със затлъстяване и с дислипидемия, понижаването на телесното тегло е свързано с повишаване на HDL холестерола с около 12-22% и понижаване на триглицеридите с около 9-21%.

5.2 Фармакокинетични свойства

Сибутрамин се резорбира добре и интензивно се метаболизира в черния дроб на първо преминаване (first-pass). Пикови плазмени нива (C_{max}) са достигани 1,2 часа след еднократна перорална доза от 20 mg сибутрамин хидрохлорид монохидрат. Времето на полуживот на основното съединение е 1,1 часа. Фармакологично активните метаболити 1 и 2 достигат C_{max} за

три часа с време на полуживот от 14 и 16 часа съответно. В дозовия диапазон между 10 и 30 mg е демонстрирана линейна кинетика без дозозависими промени във времето на полуживот, но с дозозависими промени в плазмените концентрации. При многократно дозиране, равновесните концентрации на метаболити 1 и 2 се достигат за 4 дни с приблизително двукратно натрупване. Фармакокинетиката на сибутрамин и неговите метаболити при пациенти със затлъстяване е подобна на тази при субекти с нормално тегло. Относително ограничените данни, налични засега, не дават никакво доказателство за клинично значима разлика между фармакокинетиката при мъже и жени. Фармакокинетичният профил, наблюдаван при хора в напреднала възраст (средна възраст 70 години) е подобен на този, наблюдаван при млади здрави субекти.

Бъбречно нарушение

Елиминирането на метаболитите 1, 2, 5 и 6 на сибутрамин е проучено при пациенти в различна степен на бъбречна недостатъчност. Самият сибутрамин не може да се измери.

Плазмените концентрации (AUC) на активните метаболити 1 и 2 като цяло не се повлияват от бъбречните нарушения, с изключение на AUC на метаболит 2 при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на диализа, при който измерените стойности са приблизително наполовина от тези при нормални субекти ($CL_{Cr} \geq 80 \text{ mL/min}$). AUC на неактивните метаболити 5 и 6 нараства 2-3 пъти при пациенти с умерена недостатъчност ($30 \text{ mL/min} < CL_{Cr} \leq 60 \text{ mL/min}$), 8-11 пъти при пациенти с тежка недостатъчност ($CL_{Cr} \leq 30 \text{ mL/min}$) и 22-33 пъти при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на диализа в сравнение със здрави субекти. Приблизително 1% от пероралната доза се открива в диализата като комбинация от метаболитите 5 и 6 при хемодиализа, докато метаболитите 1 и 2 не са измерени в диализата. Сибутрамин не трябва да се използва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, включително терминална бъбречна недостатъчност на диализа.

Чернодробно нарушение

При субекти с умерено чернодробно увреждане, бионаличността на активните метаболити е 24% по-висока след прилагане на еднократна доза сибутрамин. Свързването на сибутрамин и неговите метаболити 1 и 2 с плазмените протеини възлиза приблизително на 97%, 94% и съответно 94%. Чернодробният метаболизъм е главният път на елиминиране на сибутрамин и неговите активни метаболити 1 и 2. Други (неактивни) метаболити се екскретират главно посредством урината и при съотношение урина: изпражнения – 10:1.

In vitro проучвания с чернодробни микрозоми показват, че CYP3A4 е основният изоензим от системата на цитохром P450, отговорен за метаболизма на сибутрамин. *In vitro*, не е имало данни за афинитет към CYP2D6, ензим с нисък капацитет, участващ във фармакокинетичните взаимодействия с различни лекарства. Други проучвания *in vitro* са показали, че сибутрамин не притежава значим ефект върху активността на основните изоензими на P450, включително и CYP3A4. Наблюдавано е (*in vitro*), че CYP450 изоензимите, участващи в по-нататъшния метаболизъм на метаболит 2, са CYP3A4 и CYP2C9. Макар понастоящем да няма данни, възможно е CYP3A4 също да участва в по-нататъшния метаболизъм на метаболит 1.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичността на сибутрамин, наблюдавана след единични дози при експериментални животни, главно е резултат на прекомерно засилено фармакодинамично действие. Продължителното лечение е свързано само с леки патологични промени и вторични или видово специфични находки. От това следва, че не се очаква те да доведат до проблеми при правилната клинична употреба на сибутрамин. Репродуктивни изпитвания са провеждани при плъхове и зайци. При зайците, едно изпитване демонстрира леко повишена честота на фетални сърдечно-съдови аномалии в третираната група в сравнение с контролната група, докато в друго изпитване се

наблюдава по-ниска честота отколкото при контролата. В допълнение, във второто изпитване, третираната група е имала малко повече фетуси с по две леки аномалии (тънка като нишка осифицирана връзка между максилата и зигоматичните кости, както и съвсем леки различия в разстоянията между корените на някои малки артерии, излизащи от аортната дъга). Значението на тези находки по отношение на хората не е известно. Употребата на сибутрамин по време на бременност не е изследвана при хора. Подробните изследвания върху генната токсичност не установяват данни за индуцирана от сибутрамин мутагенност. Изпитванията при гризачи показват, че сибутрамин не притежава канцерогенен потенциал, значим за човека.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на твърдата капсула

Микрокристална целулоза

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

Силициев диоксид, колоиден безводен

Обвивка на капсулата

Желатин

Жълт железен оксид (E172, само за капсулите от 10 mg)

Натриев лаурилсулфат

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

PVC/PE/PVDC//Алуминиеви блистери: 2 години

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова (PP) капачка, защитена от отваряне от деца: 2 години. След първото отваряне да се използва в рамките на 6 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

PVC/PE/PVDC//Алуминиев блистер:

Да се съхранява под 30°C.

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова (PP) капачка, защитена от отваряне от деца:

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

PVC/PE/PVDC//Алуминиев блистер: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 капсули.

Бутилки от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова (PP) капачка, защитена от отваряне от деца: 14, 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98, 100 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz d.d.
Verovskova 57, 1000 Ljubljana, Словения

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

06/2009