

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Anmerkung: Diese Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 31 Widerspruchsverfahren für Sibutramine enthaltende Arzneimittel angehängt wurde.

Sie wird anschliessend nicht von der EMEA gepflegt oder aktualisiert, und mag daher nicht dem aktuellen Text entsprechen.

1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Phantasiebezeichnung>

2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel <Phantasiebezeichnung> 10 mg enthält 10 mg Sibutraminhydrochlorid-Monohydrat (entsprechend 8,37 mg Sibutramin).

Eine Kapsel Reductil 15 mg enthält 15 mg Sibutraminhydrochlorid-Monohydrat (entsprechend 12,55 mg Sibutramin).

Hilfsstoffe siehe unter 6.1

3 DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, kapsel (*entsprechend zu vervollständigen*)

4 KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

<Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg ist indiziert als unterstützende Therapie im Rahmen eines Gewichtsmanagements bei

- Patienten mit einer ernährungsbedingten Adipositas und einem Körper-massenindex (BMI = Body Mass Index) von 30 kg/m² oder höher
- Patienten mit ernährungsbedingtem Übergewicht und einem BMI von 27 kg/m² oder höher, bei denen adipositasbedingte Risikofaktoren wie Diabetes mellitus Typ 2 oder Dyslipidämie vorliegen.

Hinweise:

<Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg darf nur bei solchen Patienten angewendet werden, die auf angemessen konzipierte gewichtsreduzierende Maßnahmen allein nur ungenügend angesprochen haben, d. h. Patienten, die Schwierigkeiten haben, innerhalb von drei Monaten einen Gewichtsverlust von mehr als 5 % zu erreichen oder zu halten.

Die Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg sollte nur im Rahmen eines langfristigen, interdisziplinären Therapiekonzeptes zur Gewichtsreduzierung unter Betreuung eines mit der Behandlung der Adipositas erfahrenen Arztes erfolgen. Ein angemessener Therapieansatz zur Gewichtsreduzierung umfasst diätetische und verhaltenstherapeutische Maßnahmen sowie verstärkte körperliche Aktivität. Dieser umfassende Ansatz bildet die Voraussetzung für bleibende Veränderungen der Essgewohnheiten und Verhaltensweisen, die für eine dauerhafte Beibehaltung des reduzierten Gewichtsniveaus nach Absetzen von <Phantasiebezeichnung> unerlässlich sind. Die Patienten sollten ihren Lebensstil während der Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> ändern, so dass sie nach Absetzen der medikamentösen Behandlung ihr Gewicht halten können. Sie sollten darüber aufgeklärt werden, dass es ansonsten zu einer erneuten Gewichtszunahme kommen kann. Auch nach Absetzen der Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> ist eine weitere Führung durch den behandelnden Arzt anzuraten.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Erwachsene: Als Anfangsdosis wird eine (1) Kapsel <Phantasiebezeichnung> 10 mg einmal täglich morgens unzerkaut mit Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) eingenommen. Die Einnahme kann mit oder ohne Nahrung erfolgen.

Bei Patienten, die nur ungenügend auf <Phantasiebezeichnung> 10 mg ansprechen (Definition: weniger als 2 kg Gewichtsverlust nach einer Behandlungsdauer von vier (4) Wochen), kann unter der Voraussetzung, dass <Phantasiebezeichnung> 10 mg gut vertragen wird, die Dosis auf eine (1) Kapsel <Phantasiebezeichnung> 15 mg einmal täglich erhöht werden.

Bei Patienten, die nur ungenügend auf <Phantasiebezeichnung> 15 mg ansprechen (Definition: weniger als 2 kg Gewichtsverlust nach einer Behandlungsdauer von vier (4) Wochen), ist die Behandlung zu beenden. Bei Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprechen, besteht ein erhöhtes Nebenwirkungsrisiko (siehe Ziffer 4.8 „Nebenwirkungen“).

Behandlungsdauer:

Die Behandlung sollte bei den Patienten beendet werden, die nicht ausreichend auf die Therapie ansprechen, d. h. deren Gewichtsverlust sich bei weniger als 5 % gegenüber dem Ausgangsgewicht stabilisiert oder die innerhalb von drei (3) Monaten nach Therapiebeginn keinen Gewichtsverlust von mindestens 5 % gegenüber dem Ausgangsgewicht erzielt haben. Die Behandlung sollte nicht fortgesetzt werden, wenn die Patienten im weiteren Therapieverlauf nach zuvor erreichter Gewichtsabnahme um 3 kg oder mehr an Gewicht zunehmen.

Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit assoziierten Begleiterkrankungen die Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg nur fortgesetzt werden sollte, wenn gezeigt werden kann, dass der erreichte Gewichtsverlust mit weiteren klinischen Vorteilen einher geht, z. B. mit einer Verbesserung des Lipidprofils bei Patienten mit Dyslipidämie oder einer Verbesserung der Blutzuckereinstellung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

Die Dauer der Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg sollte ein Jahr nicht überschreiten. Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung über ein Jahr hinaus vor.

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Sibutraminhydrochlorid-Monohydrat oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Organische Ursachen der Adipositas
- Schwerwiegende Essstörungen in der Anamnese
- Psychiatrische Erkrankungen. Sibutramin hat im Tierversuch mögliche antidepressive Wirkungen gezeigt, es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass Sibutramin bei bipolaren Patienten manische Episoden auslöst.
- Gilles-de-la-Tourette-Syndrom
- Gleichzeitige oder weniger als 2 Wochen zurückliegende Anwendung von Monoaminoxidasehemmern (MAO-Hemmern) sowie anderen auf das Zentralnervensystem wirkenden Mitteln zur Behandlung von psychischen Erkrankungen (z. B. Antidepressiva, Neuroleptika) oder zur Gewichtsreduktion oder von Tryptophan zur Behandlung von Schlafstörungen

- Koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Tachykardie, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Herzrhythmusstörungen oder zerebrovaskuläre Erkrankung (Schlaganfall oder TIA) in der Anamnese
- Unzureichend eingestellte Hypertonie (> 145/90 mmHg; siehe auch Ziffer 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)
- Hyperthyreose
- Schwere Leberfunktionsstörung
- Schwere Nierenfunktionsstörung
- Benigne Prostatahyperplasie mit Restharnbildung
- Phäochromozytom
- Engwinkelglaukom
- Drogen-, Arzneimittel- oder Alkoholabusus in der Anamnese
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Ziffer 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“)
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, aufgrund unzureichender Erfahrung
- Patienten über 65 Jahre, aufgrund unzureichender Erfahrung.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise:

Bei allen Patienten müssen während der Behandlung mit *<Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg* Blutdruck und Puls überwacht werden, da Sibutramin bei einigen Patienten klinisch relevante Blutdruckerhöhungen verursacht hat. In den ersten drei Monaten der Behandlung sollten diese Parameter alle zwei Wochen kontrolliert werden; zwischen dem 4. und 6. Monat sollten diese Parameter monatlich kontrolliert werden und danach in regelmäßigen Abständen, mindestens aber alle drei Monate. Bei Patienten, deren Herzfrequenz in Ruhe bei zwei aufeinander folgenden Messungen um ≥ 10 Schläge pro Minute oder deren systolischer/ diastolischer Blutdruck um ≥ 10 mmHg erhöht ist, sollte die Behandlung abgesetzt werden. Bei zuvor gut eingestellten hypertensiven Patienten, deren Blutdruckwerte bei zwei aufeinander folgenden Messungen die Grenzwerte 145/90 mmHg überschreiten, sollte die Behandlung abgesetzt werden (siehe auch Ziffer 4.8 „Nebenwirkungen, Herz-Kreislauf-System“). Bei Patienten mit Schlafapnoesyndrom sollte der Blutdruck besonders sorgfältig überwacht werden.

- Obwohl Sibutramin nicht mit primärer pulmonaler Hypertonie in Verbindung gebracht wurde, sollte aufgrund allgemeiner Erwägungen im Zusammenhang mit Arzneimitteln zur Gewichtsreduktion bei regelmäßigen Verlaufskontrollen auf Symptome wie progressive Dyspnoe, Schmerzen in der Brust und Knöchelödeme besonders geachtet werden. Der Patient ist darauf hinzuweisen, dass bei Auftreten der genannten Symptome umgehend ein Arzt aufzusuchen ist.
- *<Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg* sollte bei Epilepsiepatienten mit Vorsicht angewendet werden.
- In Untersuchungen mit Sibutramin an Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung wurden erhöhte Plasmaspiegel festgestellt. Obwohl hierbei keine

unerwünschten Wirkungen beobachtet wurden, sollte <Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg bei diesen Patienten mit Vorsicht eingesetzt werden.

- Obwohl nur inaktive Metaboliten durch die Nieren ausgeschieden werden, sollte <Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden.
- Bei familiärem Vorkommen von motorisch-verbalen Tics sollte <Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg mit Vorsicht angewendet werden.
- Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit <Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg eine geeignete Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.
- Bei zentral wirksamen Arzneimitteln besteht die Möglichkeit eines Arzneimittelmisbrauchs. Klinische Daten zeigen jedoch keinen Hinweis auf einen Arzneimittelmisbrauch mit Sibutramin.
- Es bestehen allgemeine Bedenken, dass gewisse Arzneimittel zur Behandlung von Adipositas mit einem erhöhten Risiko von Schädigungen der Herzklappen einhergehen. Klinische Daten geben jedoch keinen Hinweis auf eine erhöhte Inzidenz unter Sibutramin.
- Bei Patienten mit schwerwiegenden Essstörungen wie Anorexia nervosa und Bulimia nervosa in der Anamnese ist die Behandlung kontraindiziert. Über die Behandlung von Patienten mit Binge-Eating-Disorder (zwanghafte Essanfälle) mit Sibutramin liegen keine Daten vor.
- Sibutramin sollte bei Patienten mit Weitwinkelglaukom und Personen, bei denen z. B. aufgrund der Familienanamnese das Risiko eines erhöhten Augeninnendrucks besteht, mit Vorsicht eingesetzt werden.
- Wie bei anderen Arzneimitteln, die die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, besteht bei Patienten unter der Einnahme von Sibutramin möglicherweise ein erhöhtes Blutungsrisiko. Bei Patienten mit Blutungsneigung sowie bei Personen, die gleichzeitig Arzneimittel einnehmen, die die Hämostase oder die Thrombozytenfunktion beeinflussen, sollte Sibutramin daher mit Vorsicht angewendet werden.
- In seltenen Fällen wurde bei Patienten unter Sibutraminbehandlung über Depressionen, Suizidgedanken und Suizid berichtet. Patienten mit anamnestisch bekannter Depression ist daher besondere Aufmerksamkeit zu widmen. Treten während der Behandlung mit Sibutramin Anzeichen oder Symptome einer Depression auf, sollte ein Absetzen von Sibutramin und der Beginn einer geeigneten Behandlung erwogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Sibutramin und seine aktiven Metaboliten werden durch Verstoffwechselung in der Leber ausgeschieden; in erster Linie ist das Enzym CYP3A4 beteiligt, CYP2C9 und CYP1A2 können allerdings ebenfalls eine Rolle spielen. <Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg sollte gemeinsam mit Arzneimitteln, die die CYP3A4-Enzymaktivität beeinflussen, nur mit Vorsicht angewendet werden (siehe auch Ziffer 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“). Eine hemmende Wirkung auf CYP3A4 besitzen u. a. Ketoconazol, Itraconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Troleandomycin und Ciclosporin. In einer Interaktionsstudie waren nach gemeinsamer Verabreichung von Ketoconazol oder Erythromycin und Sibutramin die Plasmakonzentrationen (AUC) der aktiven Sibutraminmetaboliten erhöht (23 % bzw. 10 %). Die Herzfrequenz stieg im Mittel um bis zu 2,5 Herzschläge/Minute stärker an als mit Sibutramin allein.

Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Dexamethason bewirken eine Enzyminduktion (CYP3A4). Eine Beschleunigung des Abbaus von Sibutramin ist dadurch möglich, wurde allerdings experimentell nicht untersucht.

Werden mehrere Arzneimittel, die jeweils eine Erhöhung des Serotoninspiegels im Gehirn bewirken, gleichzeitig angewendet, können schwerwiegende Wechselwirkungen auftreten. Dieses so genannte Serotonin-Syndrom kann in seltenen Fällen bei gleichzeitiger Anwendung von selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern [SSRI] mit bestimmten Migränemitteln (z. B. Sumatriptan, Dihydroergotamin) oder mit bestimmten Opioiden (z. B. Pentazocin, Pethidin, Fentanyl, Dextromethorphan) oder auch bei gleichzeitiger Anwendung zweier SSRI auftreten.

Da Sibutramin unter anderem auch die Wiederaufnahme von Serotonin hemmt, sollte *<Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg* nicht gleichzeitig mit anderen Mitteln gegeben werden, die ebenfalls den Serotoninspiegel im Gehirn erhöhen.

Die gleichzeitige Anwendung von *<Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg* und anderen Arzneimitteln, die den Blutdruck oder die Herzfrequenz erhöhen können, wurde bisher noch nicht systematisch untersucht. Zu derartigen Arzneimitteln gehören u. a. bestimmte Arzneimittel gegen Husten, Erkältung und Allergien (z. B. Ephedrin, Pseudoephedrin) sowie bestimmte Mittel zur Abschwellung (z. B. Xylometazolin). Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Patienten, die solche Arzneimittel anwenden, *<Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg* verordnet wird.

<Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg beeinflusst nicht die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva.

Bei Einmalgabe von Sibutramin zusammen mit Alkohol wurde keine zusätzliche Beeinträchtigung der durch Alkohol verminderten kognitiven oder psychomotorischen Leistung beobachtet. Unabhängig davon ist Alkoholgenuss aus grundsätzlichen Erwägungen mit den diätetischen Maßnahmen nicht vereinbar.

Daten über die gemeinsame Verabreichung von *<Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg* und Orlistat liegen nicht vor.

Zwischen dem Absetzen von Sibutramin und der Verabreichung von Monoaminoxidasehemmern sollten zwei Wochen liegen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Anwendung in der Schwangerschaft: Sibutramin darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Die Anwendung von gewichtsreduzierenden Arzneimitteln während der Schwangerschaft wird allgemein als nicht angebracht betrachtet. Frauen im gebärfähigen Alter sollten daher während der Einnahme von Sibutramin eine geeignete Methode zur Empfängnisverhütung anwenden und ihren Arzt informieren, wenn sie während der Behandlung schwanger werden oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Kontrollierte Studien mit *<Phantasiebezeichnung>* wurden bisher an schwangeren Frauen nicht durchgeführt. Studien an trächtigen Kaninchen haben eine Beeinflussung der Reproduktion bei Gabe von maternaltoxischen Dosen gezeigt (siehe Ziffer 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Über die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nichts bekannt.

Anwendung während der Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Sibutramin in die Muttermilch übergeht. Daher ist die Anwendung von *<Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg* während der Stillzeit kontraindiziert.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Obwohl Sibutramin bei gesunden Probanden die psychomotorischen und kognitiven Funktionen nicht beeinflusste, können ZNS-wirksame Substanzen prinzipiell das Urteilsvermögen, Denken bzw. Reaktionsvermögen einschränken. Deshalb sollten die Patienten darauf aufmerksam gemacht werden, dass unter der Einnahme von *<Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg* die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt eingeschränkt sein kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die meisten Nebenwirkungen unter Sibutramin traten zu Beginn der Behandlung (in den ersten 4 Wochen) auf. Ihre Ausprägung und Häufigkeit nahmen mit der Zeit ab. Sie waren im Allgemeinen nicht schwerwiegend, erforderten keinen Therapieabbruch und waren reversibel.

Die Nebenwirkungen aus klinischen Studien der Phase II/III sind im Folgenden nach Organsystemen (sehr häufig > 1/10; häufig ≤ 1/10 und > 1/100) aufgelistet.

Organsystem	Häufigkeitsangabe	Nebenwirkung
Herz – Kreislauf (ausführliche Informationen siehe unten)	Häufig	Tachykardie Palpitationen Blutdruckerhöhung/ Hypertonie Vasodilatation (Flush)
Verdauungssystem	Sehr häufig	Obstipation
	Häufig	Übelkeit Zunahme hämorrhoidaler Beschwerden
Zentralnervensystem	Sehr häufig	Mundtrockenheit Schlaflosigkeit
	Häufig	Schwindel Parästhesien Kopfschmerzen Angstgefühle
Haut	Häufig	Schwitzen
Sinnesfunktionen	Häufig	Geschmacksstörungen

Herz-Kreislauf-System:

Es wurden ein mittlerer Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks in Ruhe zwischen 2 – 3 mmHg und ein mittlerer Anstieg der Herzfrequenz um 3 – 7 Schläge pro Minute beobachtet. Höhere Anstiege des Blutdrucks und der Herzfrequenz sind im Einzelfall nicht auszuschließen.

Ein klinisch relevanter Blutdruck- und Pulsfrequenzanstieg tritt überwiegend zu Beginn der Behandlung (in den ersten 4 – 12 Wochen) auf. In diesen Fällen sollte die Behandlung abgebrochen werden (siehe Ziffer 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Anwendung von <Phantasiebezeichnung> 10 mg / 15 mg bei Patienten mit Bluthochdruck, siehe Ziffer 4.3 „Gegenanzeigen“ und Ziffer 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Klinisch bedeutsame unerwünschte Ereignisse, die in klinischen Studien und im Rahmen der Pharmakovigilanz beobachtet wurden, sind im Folgenden nach Organsystem aufgeführt.

Erkrankungen von Blut und lymphatischem System:

Thrombozytopenie, Purpura Schoenlein-Henoch

Erkrankungen des Immunsystems:

Es wurde über allergische Überempfindlichkeitsreaktionen, von leichten Hautausschlägen und Urtikaria bis hin zu Angioödem und Anaphylaxie, berichtet.

Psychische Erkrankungen:

Depressionen bei Patienten sowohl mit als auch ohne anamnestisch bekannter Depression (siehe Ziffer 4.4)

Erkrankungen des Nervensystems:
Krampfanfälle

Augenerkrankungen:
Sehstörungen

Magen-Darm-Erkrankungen:
Diarrhoe, Erbrechen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:
Hautausschlag, Urtikaria

Nieren- und Harnwegserkrankungen:
Akute interstitielle Nephritis, mesangiokapilläre Glomerulonephritis, Harnverhaltung

Fortpflanzungssystem und Erkrankungen der Brust:
Ejakulations-/Orgasmus-Abnormalitäten, Impotenz, Störungen des Menstruationszyklus

Laborwerte:
Reversibler Anstieg der Leberenzyme

Sonstige:
Entzugssymptome wie Kopfschmerzen und gesteigerter Appetit wurden selten beobachtet. Hinweise auf ein Entzugs- oder Abstinenzsyndrom oder Stimmungsschwankungen bei Beendigung der Therapie liegen nicht vor.

4.9 Überdosierung

Zur Überdosierung von Sibutramin liegen nur sehr beschränkte Erfahrungen vor. Es wird kein spezielles Therapieregime empfohlen, ein spezifisches Antidot steht nicht zur Verfügung. Es sollten allgemeine Maßnahmen gegen Überdosierung eingeleitet werden wie: Freihalten der Atemwege, Überwachung der Herz-Kreislauf-Funktionen sowie allgemeine symptomatische und unterstützende Maßnahmen. Die frühzeitige Verabreichung von Aktivkohle kann die Aufnahme von Sibutramin verzögern. Eine Magenspülung kann sich ebenfalls günstig auswirken. Bei Patienten mit erhöhtem Blutdruck und/oder Tachykardie kann eine vorsichtige Gabe von Betarezeptorenblockern angezeigt sein.

Es liegt eine Reihe von Berichten zu Überdosierungen beim Menschen (einschließlich versehentliche Einnahme bei nur 18 Monate alten Kleinkindern) mit Überdosen bis 500 mg Sibutraminhydrochlorid-Monohydrat vor. Bei einem Patienten wurde nach Einnahme von 500 mg Sibutraminhydrochlorid-Monohydrat eine Herzfrequenzerhöhung auf 160 Schläge pro Minute beobachtet. Außer in einem Fall von Vergiftung mit mehreren Arzneimitteln in Zusammenhang mit Alkohol (bei dem der Patient möglicherweise durch das Einatmen von Erbrochenem starb) kam es zu keinen Komplikationen, und die Patienten erholten sich vollständig.

5 PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiadiposum, ATC-Code A08A A10.

Sibutramin entfaltet seine therapeutischen Wirkungen in erster Linie über die aktiven sekundären und primären Aminmetaboliten (Metabolit 1 und Metabolit 2), die die Wiederaufnahme von Noradrenalin, Serotonin (5-Hydroxytryptamin; 5-HT) und Dopamin hemmen. Im menschlichen Hirngewebe sind die Metaboliten 1 und 2 als In-vitro-Hemmer der Noradrenalin- und Serotoninwiederaufnahme etwa dreimal wirksamer als Hemmer der Dopaminwiederaufnahme. Plasmaproben von mit Sibutramin

behandelten Probanden bewirkten eine signifikante Hemmung sowohl der Wiederaufnahme von Noradrenalin (73 %) als auch der Wiederaufnahme von Serotonin (54 %), jedoch keine signifikante Hemmung der Wiederaufnahme von Dopamin (16 %). Sibutramin und seine Metaboliten setzen weder Monoamine frei, noch hemmen sie die Monoaminoxidase. Zu zahlreichen Neurotransmitterrezeptoren besteht keine Affinität. Hierzu gehören serotonerge (5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), adrenerge (β_1 , β_2 , β_3 , α_1 , α_2), dopaminerge (D₁-ähnliche, D₂-ähnliche), muscarinische, histaminerge (H₁), Benzodiazepin- und NMDA-Rezeptoren.

Im Tiermodell an normalgewichtig heranwachsenden und adipösen Ratten reduziert Sibutramin die Gewichtszunahme. Diese Wirkung beruht vermutlich auf der Beeinflussung der Nahrungsaufnahme, d. h. einer Verstärkung des Sättigungsgefühls, wahrscheinlich trägt aber auch eine erhöhte Thermogenese zur Gewichtsreduktion bei. Es konnte gezeigt werden, dass diese Wirkungen durch die Hemmung der Wiederaufnahme von Serotonin und Noradrenalin vermittelt werden.

In klinischen Studien am Menschen wurde gezeigt, dass Sibutramin zu einer Gewichtsabnahme durch eine Erhöhung des Sättigungsgefühls führt. Es liegen auch Daten vor, die eine thermogene Wirkung von Sibutramin durch Abschwächung des adaptiven Rückgangs der metabolischen Rate in Ruhe während des Gewichtsverlusts aufzeigen. Der durch Sibutramin bewirkte Gewichtsverlust geht mit positiven Veränderungen bei den Serumlipiden und der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit Dyslipidämie bzw. Diabetes mellitus Typ 2 einher.

Bei übergewichtigen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 war die Gewichtsreduktion nach Sibutramin mit einer durchschnittlichen Verringerung des HbA_{1c}-Wertes um 0,6 % (Prozentpunkte) verbunden. Entsprechend war bei übergewichtigen Patienten mit Dyslipidämie die Gewichtsreduktion mit einer Erhöhung des HDL-Cholesterinwertes um 12 – 22 % und einer Abnahme des Triglyceridwertes um 9 – 21 % verbunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Sibutramin wird gut resorbiert und unterliegt einem ausgeprägten First-pass-Effekt. Nach einer oralen Einzeldosis von 20 mg Sibutraminhydrochlorid-Monohydrat wurde der Spitzenplasmaspiegel (C_{\max}) nach 1,2 Stunden erreicht, die Halbwertszeit der Muttersubstanz beträgt 1,1 Stunden. Die pharmakologisch wirksamen Metaboliten 1 und 2 erreichen C_{\max} in 3 Stunden mit einer Eliminationshalbwertszeit von 14 bzw. 16 Stunden. Eine dosislineare Kinetik konnte über eine Dosierbreite von 10 bis 30 mg nachgewiesen werden, wobei es zu keiner dosisabhängigen Veränderung der Eliminationshalbwertszeit, aber zu einem dosislinearen Anstieg der Plasmakonzentrationen kam. Nach wiederholter Gabe wurden innerhalb von 4 Tagen Steady-state-Spiegel der Metaboliten 1 und 2 mit einer ungefähr 2fachen Kumulation erreicht. Die Pharmakokinetik von Sibutramin und seinen Metaboliten ist bei adipösen und normalgewichtigen Probanden ähnlich. Die relativ wenigen Erfahrungen gaben bisher keine Hinweise auf einen klinisch relevanten Unterschied der pharmakokinetischen Eigenschaften zwischen Männern und Frauen. Das pharmakokinetische Profil, das bei Probanden im fortgeschrittenen Lebensalter (Durchschnittsalter 70 Jahre) beobachtet wurde, war vergleichbar mit dem junger Probanden. Bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung war die Bioverfügbarkeit der aktiven Metaboliten nach Einmalgabe von Sibutramin 24 % höher. Die Plasmaproteinbindung von Sibutramin und seinen Metaboliten 1 und 2 beträgt ca. 97 %, 94 % bzw. 94 %. Die hepatische Verstoffwechselung stellt den wichtigsten Eliminationsweg von Sibutramin und seinen aktiven Metaboliten 1 und 2 dar. Andere (inaktive) Metaboliten werden vorzugsweise über den Urin bei einem Verhältnis von Urin: Faeces = 10:1 ausgeschieden.

In-vitro-Studien an Lebermikrosomen deuten darauf hin, dass CYP3A4 das zentrale Cytochrom-P450-Isoenzym ist, das für den Sibutramin-Metabolismus verantwortlich ist. Es gab in vitro keine Hinweise auf eine Affinität zu CYP2D6, einem Enzym mit niedriger Kapazität, das an pharmakokinetischen Wechselwirkungen mit verschiedenen Wirkstoffen beteiligt ist. Weitere In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass Sibutramin die Aktivität der zentralen P450-Isoenzyme, einschließlich CYP3A4, nicht signifikant beeinflusst. Die CYP450-Enzyme, die an der weiteren Verstoffwechselung des Metaboliten 2 beteiligt sind (in vitro), sind CYP3A4 und CYP2C9. Obgleich derzeit keine Daten

vorliegen, ist es dennoch wahrscheinlich, dass CYP3A4 auch bei der weiteren Verstoffwechslung des Metaboliten 1 eine Rolle spielt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die im Tierversuch nach Einmalgabe von Sibutramin beobachtete Toxizität war im Allgemeinen auf eine überschießende pharmakodynamische Wirkung zurückzuführen. Bei längerer Behandlung traten nur leichte pathologische Veränderungen sowie sekundäre oder Spezies-spezifische Befunde auf. Auf Basis dieser Befunde erscheint Sibutramin bei bestimmungsgemäßem Gebrauch unbedenklich. Reproduktionsstudien wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt. Eine Studie an Kaninchen ergab ein im Vergleich zur Kontrollgruppe leicht erhöhtes Auftreten von kardiovaskulären Anomalien in den Behandlungsgruppen, während eine weitere Studie ein geringeres Auftreten als in der Kontrollgruppe zeigte. Darüber hinaus gab es in der letztgenannten, nicht aber in der ersten Studie eine leicht erhöhte Anzahl an Föten mit zwei geringfügigen Anomalien (eine winzige fadenförmige verknöcherte Verbindung zwischen Oberkiefer und Jochbein sowie minimale Unterschiede im Abstand der Wurzeln einiger kleiner Arterien vom Aortenbogen). Über die Relevanz dieser Befunde für den Menschen ist nichts bekannt. Die Anwendung von Sibutramin während der Schwangerschaft wurde beim Menschen nicht untersucht. Umfassende Prüfungen zur Genotoxizität ergaben keine Anzeichen für eine mutagene Wirkung von Sibutramin. In Studien an Nagern zeigte sich, dass Sibutramin kein für den Menschen relevantes karzinogenes Potenzial besitzt.

6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Entsprechend zu vervollständigen

6.2 Inkompatibilitäten

Entsprechend zu vervollständigen

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Entsprechend zu vervollständigen

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Entsprechend zu vervollständigen

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Entsprechend zu vervollständigen

6.6 Hinweise für die Handhabung

Entsprechend zu vervollständigen

7 PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Entsprechend zu vervollständigen

8 ZULASSUNGSNUMMER

Entsprechend zu vervollständigen

9 DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Entsprechend zu vervollständigen

10 STAND DER INFORMATION

Entsprechend zu vervollständigen