

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Σημείωση: Το παρόν SPC (Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος) αποτελούσε παράρτημα της Απόφασης της Επιτροπής σχετικά με το παραπεμπτικό σύμφωνα με το Άρθρο 31 που αφορά τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν sibutramine. Τα κείμενα ήταν τότε έγκυρα.

Δεν έχει έκτοτε ελεγχθεί ή ενημερωθεί από τον ΕΜΕΑ και επομένως πιθανά να μην αντανakλά απαραίτητα τα τρέχοντα κείμενα.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

<Επινοηθείσα ονομασία>

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

1 καψάκιο <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg περιέχει 10 mg sibutramine hydrochloride monohydrate (ισοδυναμεί με 8,37 mg sibutramine).

1 καψάκιο <Επινοηθείσα ονομασία> 15 mg περιέχει 15 mg sibutramine hydrochloride monohydrate (ισοδυναμεί με 12,55 mg sibutramine).

Για έκδοχα βλ. 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, σκληρό (συμπληρώνεται αναλόγως)

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία σε προγράμματα ελέγχου του σωματικού βάρους σε:

- Ασθενείς με παχυσαρκία οφειλόμενη στη διατροφή και δείκτη μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI) 30 kg/m² ή μεγαλύτερο.
- Ασθενείς με υπερβολικό βάρος οφειλόμενο στη διατροφή και BMI 27 kg/m² ή μεγαλύτερο, επί παρουσίας άλλων παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την παχυσαρκία, όπως διαβήτη τύπου 2 ή δυσλιπιδαιμία.

Σημείωση:

Το <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg πρέπει να συνταγογραφείται αποκλειστικά σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί επαρκώς σε κατάλληλο πρόγραμμα απώλειας βάρους ως μόνου μέτρου, όπως ασθενείς που δύσκολα επιτυγχάνουν ή διατηρούν απώλεια βάρους > 5% εντός τριών μηνών.

Η θεραπεία με το <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg πρέπει να εφαρμόζεται μόνον ως μέρος ολοκληρωμένης μακροπρόθεσμης θεραπευτικής αγωγής για τη μείωση του βάρους, κάτω από επίβλεψη γιατρού έμπειρου στην αντιμετώπιση της παχυσαρκίας. Μια κατάλληλη θεραπευτική προσέγγιση για τον έλεγχο της παχυσαρκίας πρέπει να περιλαμβάνει αλλαγή της διατροφής και της συμπεριφοράς, καθώς επίσης και αύξηση της σωματικής δραστηριότητας. Η ολοκληρωμένη αυτή αγωγή είναι απαραίτητη για την μακροπρόθεσμη αλλαγή των διατροφικών συνηθειών και της διατροφικής συμπεριφοράς, που είναι ουσιώδεις για τη μακρόχρονη διατήρηση των μειωμένων επιπέδων βάρους μετά τη διακοπή του <Επινοηθείσα ονομασία>. Οι ασθενείς πρέπει να αλλάξουν τον τρόπο ζωής τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας με <Επινοηθείσα ονομασία> ώστε να μπορούν να διατηρήσουν το βάρος τους όταν σταματήσει η φαρμακευτική θεραπεία. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για το ότι, εάν δεν το κάνουν αυτό, τότε μπορεί να ξαναπάρουν βάρος. Ακόμα και μετά το τέλος της θεραπείας με <Επινοηθείσα ονομασία> πρέπει να ενθαρρύνεται η συνεχής παρακολούθηση του ασθενή από τον ιατρό.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες: Η αρχική δόση είναι ένα (1) καψάκιο <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg που καταπίνεται ολόκληρο, μία φορά την ημέρα, το πρωί, με υγρό (π.χ. ένα ποτήρι νερό). Το καψάκιο μπορεί να ληφθεί μαζί ή χωρίς φαγητό.

Σε ασθενείς με μη ικανοποιητική απάντηση στο <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg (απώλεια βάρους μικρότερη από 2 kg σε τέσσερις (4) εβδομάδες θεραπείας), η δόση μπορεί να αυξηθεί σε ένα (1) καψάκιο <Επινοηθείσα ονομασία> 15 mg, μία φορά την ημέρα, υπό τη προϋπόθεση ότι το <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg υπήρξε καλώς ανεκτό.

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς με μη ικανοποιητική απάντηση στο <Επινοηθείσα ονομασία> 15 mg (απώλεια βάρους μικρότερη από 2 kg σε τέσσερις (4) εβδομάδες θεραπείας). Αυτοί που δεν απαντούν διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες (βλέπε λήμμα 4.8 «Ανεπιθύμητες Ενέργειες»).

Διάρκεια θεραπείας:

Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που δεν απάντησαν ικανοποιητικά σε αυτήν, δηλαδή σε όσους η απώλεια βάρους σταθεροποιήθηκε σε κάτω από 5% του αρχικού τους βάρους ή σε αυτούς που παρουσίασαν απώλεια βάρους μικρότερη του 5% του αρχικού τους βάρους μέσα σε τρεις (3) μήνες από την έναρξη της θεραπείας. Η θεραπεία δεν πρέπει να συνεχιστεί σε ασθενείς που ξαναπαίρνουν 3 kg ή περισσότερο, μετά την αρχική απώλεια βάρους.

Σε ασθενείς με συνυπάρχουσες παθήσεις, συνιστάται η θεραπεία με <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg να συνεχίζεται μόνο εάν μπορεί να αποδειχθεί ότι η απώλεια βάρους συνοδεύεται και από άλλα κλινικά οφέλη, όπως βελτίωση των λιπιδίων σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία ή ρύθμιση της γλυκαιμίας σε ασθενείς με διαβήτη τύπου 2.

Η διάρκεια της θεραπείας με <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg δεν πρέπει να υπερβαίνει τον 1 χρόνο. Τα στοιχεία για τη χρήση πέραν του ενός έτους είναι περιορισμένα.

4.3 Αντενδείξεις

- Γνωστή υπερευαισθησία στην sibutramine hydrochloride monohydrate ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του προϊόντος
- Οργανικά αίτια παχυσαρκίας
- Ιστορικό σοβαρών διατροφικών διαταραχών
- Ψυχιατρική νόσος. Η sibutramine έχει δείξει πιθανή αντικαταθλιπτική δράση σε μελέτες με ζώα και για τον λόγο αυτόν δεν μπορεί να αποκλεισθεί το ενδεχόμενο ότι η sibutramine θα μπορούσε να προκαλέσει μανιακό επεισόδιο σε ασθενείς με διπολική διαταραχή.
- Σύνδρομο Gilles de la Tourette
- Ταυτόχρονη χρήση, ή χρήση τις τελευταίες 2 εβδομάδες, αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης ή άλλων κεντρικώς δρώντων φαρμάκων για την αντιμετώπιση ψυχικών διαταραχών (π.χ. αντικαταθλιπτικών, αντιψυχωσικών), ή για την απώλεια βάρους, ή τρυπτοφάνης για τις διαταραχές του ύπνου
- Ιστορικό στεφανιαίας νόσου, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ταχυκαρδίας, περιφερικής αρτηριακής αποφρακτικής νόσου, αρρυθμίας ή εγκεφαλοαγγειακής νόσου (πλήρες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδική εγκεφαλική ισχαιμία)

- Ανεπαρκώς ελεγχόμενη υπέρταση (>145/90 mm Hg βλέπε λήμμα 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»)
- Υπερθυρεοειδισμός
- Σοβαρή ηπατική βλάβη
- Σοβαρή νεφρική βλάβη
- Καλοήθης υπερπλασία του προστάτη, με επίσχεση ούρων
- Φαιοχρωμοκύττωμα
- Γλαύκωμα κλειστής γωνίας
- Ιστορικό κατάχρησης απαγορευμένων ουσιών, φαρμάκων ή οινόπνεύματος
- Κύηση και γαλουχία (βλέπε λήμμα 4.6 «Κύηση και γαλουχία»)
- Παιδιά και νεαρά άτομα μέχρι 18 ετών, λόγω ανεπαρκών στοιχείων
- Ασθενείς άνω των 65 ετών, λόγω ανεπαρκών στοιχείων

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προειδοποιήσεις:

Η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα πρέπει να ελέγχονται σε όλους τους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg, καθώς η sibutramine έχει προκαλέσει κλινικά σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε μερικούς ασθενείς. Ο έλεγχος των παραμέτρων αυτών πρέπει να γίνεται τουλάχιστον κάθε 2 εβδομάδες, κατά τους τρεις πρώτους μήνες της αγωγής, μία φορά τον μήνα μεταξύ του 4 και του 6 μήνα της αγωγής και στη συνέχεια κανονικά, με μέγιστο μεσοδιάστημα τρεις μήνες. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν σε δύο διαδοχικές επισκέψεις, αύξηση της καρδιακής συχνότητας ≥ 10 σφύξεων κατά λεπτό ή της συστολικής/διαστολικής αρτηριακής πίεσης ≥ 10 mmHg σε ηρεμία. Σε υπερτασικούς ασθενείς των οποίων ελέγχεται η πίεση, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται, εάν η πίεση είναι μεγαλύτερη από 145/90 mmHg σε δυο διαδοχικές μετρήσεις (βλέπε λήμμα 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες, Καρδιαγγειακό σύστημα»). Σε ασθενείς με σύνδρομο υπνικής άπνοιας απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στην παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης.

- Αν και η sibutramine δεν έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση πρωτοπαθούς πνευμονικής υπέρτασης, εν τούτοις δεδομένης της εγγήγορης που υπάρχει για τα φάρμακα κατά της παχυσαρκίας, είναι σημαντικό οι ασθενείς να παρακολουθούνται κατά τους προγραμματισμένους ελέγχους για συμπτώματα όπως προοδευτική δύσπνοια, πόνο στο στήθος και οίδημα σφυρών. Στους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται σύσταση να επισκέπτονται αμέσως ιατρό, εάν εμφανισθούν τέτοια συμπτώματα.
- Το <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με επιληψία.
- Αυξημένες συγκεντρώσεις της sibutramine στο πλάσμα έχουν βρεθεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική βλάβη. Αν και δεν έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες, το <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ασθενείς αυτούς.
- Αν και η νεφρική απέκκριση αφορά μόνον αδρανείς μεταβολίτες, το <Επινοηθείσα ονομασία>

10 mg / 15 mg πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική βλάβη.

- Το <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό κινητικών ή λεκτικών τικ.
- Οι γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να λαμβάνουν κατάλληλα αντισυλληπτικά μέτρα, για όσο χρονικό διάστημα ευρίσκονται υπό θεραπεία με το <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg.
- Υπάρχει πιθανότητα φαρμακευτικής κατάχρησης με φάρμακα δρώντα στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Ωστόσο, από τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία δεν φαίνεται η πιθανότητα φαρμακευτικής κατάχρησης με sibutramine.
- Υπάρχει μια γενικότερη ανησυχία για το ότι ορισμένα φάρμακα κατά της παχυσαρκίας σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής βαλβιδοπάθειας. Ωστόσο, τα κλινικά στοιχεία δεν δείχνουν αύξηση της συχνότητας εμφάνισης με τη sibutramine.
- Αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό σοβαρών διατροφικών διαταραχών όπως ψυχογενή ανορεξία και ψυχογενή βουλιμία. Δεν υπάρχουν στοιχεία για τη χρήση της sibutramine σε ασθενείς με βουλιμία.
- Η sibutramine πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με γλαύκωμα ανοιχτής γωνίας και σε εκείνους που παρουσιάζουν κίνδυνο για αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση, π.χ. οικογενειακό ιστορικό.
- Όπως και με άλλους παράγοντες που αναστέλλουν την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης, υπάρχει ενδεχόμενο αυξημένου κινδύνου για αιμορραγία σε ασθενείς που λαμβάνουν sibutramine. Γι' αυτό το λόγο, η sibutramine θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προδιάθεση για αιμορραγικά επεισόδια και σε εκείνους που λαμβάνουν ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την αιμόσταση και τη λειτουργία των αιμοπεταλίων.
- Σπάνια έχουν αναφερθεί, σε ασθενείς υπό θεραπεία με sibutramine, κατάθλιψη, τάση για αυτοκτονία και αυτοκτονία. Κατά συνέπεια, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κατάθλιψης. Εάν προκύψουν σημεία ή συμπτώματα κατάθλιψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με sibutramine, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη διακοπή της sibutramine και έναρξη μίας κατάλληλης θεραπείας.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η sibutramine και οι δραστικοί μεταβολίτες της αποβάλλονται αφού πρώτα μεταβολισθούν στο ήπαρ. Το κύριο ένζυμο είναι το CYP3A4 και μπορεί επίσης να συμμετέχουν και τα CYP2C9 και CYP1A2. Απαιτείται προσοχή, επί ταυτόχρονης λήψης <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg με φάρμακα που επηρεάζουν την δραστικότητα του ενζύμου CYP3A4 (βλέπε λήμμα 5.2 «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»). Αναστολείς του ενζύμου CYP3A4 είναι η κετοконаζόλη, η ιτρακοναζόλη, η ερυθρομυκίνη, η κλαριθρομυκίνη, η τρολεανδομυκίνη και η κυκλοσπορίνη. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης, η ταυτόχρονη χορήγηση sibutramine με κετοконаζόλη ή ερυθρομυκίνη, προκάλεσε αύξηση των συγκεντρώσεων (AUC) των δραστικών μεταβολιτών της sibutramine στο πλάσμα (23% ή 10% αντίστοιχα). Η μέση καρδιακή συχνότητα αυξήθηκε μέχρι και κατά 2,5 παλμούς το λεπτό επιπλέον, συγκριτικά με τη λήψη sibutramine μόνης.

Η ριφαμπικίνη, η φαινοτοΐνη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η δεξαμεθαζόνη είναι επαγωγείς του ενζύμου CYP3A4 και μπορεί να επιταχύνουν τον μεταβολισμό της sibutramine αν και αυτό δεν έχει μελετηθεί πειραματικά.

Η ταυτόχρονη χρήση αρκετών φαρμάκων, που αυξάνουν τα επίπεδα της σεροτονίνης στον εγκέφαλο, μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές αλληλεπιδράσεις. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται σύνδρομο σεροτονίνης και μπορεί να παρατηρηθεί σπάνια επί ταυτόχρονης χρήσης ενός εκλεκτικού αναστολέα της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI) και ορισμένων φαρμάκων κατά της ημικρανίας (όπως σουματριπτάνης, διυδροεργοταμίνης), ή ορισμένων οπιοειδών (όπως πενταζοκίνης, πεθιδίνης, φαιντανύλης, δεξτρομεθορφάνης), ή σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης δυο εκλεκτικών αναστολέων της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs).

Επειδή η sibutramine (εκτός από άλλες δράσεις της) αναστέλλει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης, το <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg δεν πρέπει να χρησιμοποιείται μαζί με άλλα φάρμακα, που επίσης αυξάνουν τα επίπεδα της σεροτονίνης στον εγκέφαλο.

Η ταυτόχρονη χορήγηση του <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg με άλλα φάρμακα που μπορούν να προκαλούν αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή της καρδιακής συχνότητας, δεν έχει ερευνηθεί συστηματικά. Τέτοια φάρμακα είναι ορισμένα προϊόντα για τον βήχα, το κρυολόγημα και τις αλλεργίες (π.χ. εφεδρίνη, ψευδοεφεδρίνη) καθώς και ορισμένα αποσυμφορητικά (π.χ. ξυλομεταζολίνη). Η συνταγογράφηση του <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ταυτόχρονα τα φάρμακα αυτά, πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Το <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των από του στόματος αντισυλληπτικών.

Η χορήγηση εφάπαξ δόσεων sibutramine ταυτόχρονα με οινόπνευμα, δεν προκαλεί επιπρόσθετη μείωση της γνωσιακής ή της ψυχοκινητικής απόδοσης. Πάντως, ως γενικός κανόνας, η κατανάλωση οινοπνεύματος δεν είναι συμβατή με τα διατροφικά μέτρα που συνιστώνται κατά τη θεραπεία.

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την ταυτόχρονη χρήση <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg με orlistat.

Η θεραπεία με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης πρέπει να αρχίζει 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας με sibutramine.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χορήγηση κατά την κύηση: Η sibutramine δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης. Γενικά θεωρείται απρόσφορο το να χρησιμοποιούνται φάρμακα για την απώλεια βάρους κατά τη διάρκεια της κύησης, επομένως γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να εφαρμόζουν αποτελεσματική μέθοδο αντισύλληψης όταν χρησιμοποιούν sibutramine και να ειδοποιούν τον γιατρό τους όταν μείνουν έγκυες ή προτίθενται να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί ελεγχόμενες κλινικές μελέτες με <Επινοηθείσα ονομασία> σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε έγκυα κουνέλια έχουν δείξει επιδράσεις στην αναπαραγωγή όταν χορηγούνται δόσεις τοξικές για τη μητέρα. (βλέπε λήμμα 5.3 «Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια»). Αντιστοιχία των ευρημάτων αυτών στον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Χορήγηση κατά την γαλουχία: Δεν είναι γνωστό αν η sibutramine απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Ως εκ τούτου η χορήγηση του <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg κατά την γαλουχία, αντενδείκνυται.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Αν και η sibutramine βρέθηκε ότι δεν επηρεάζει την ψυχοκινητική ή την γνωσιακή απόδοση σε υγιείς εθελοντές, κάθε φάρμακο με κεντρική δράση, μπορεί να παραβλάψει την ικανότητα κρίσης, σκέψης ή τις κινητικές δεξιότητες. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται ότι η ικανότητά τους για οδήγηση, χειρισμό μηχανών ή εργασίας υπό επικίνδυνες συνθήκες, μπορεί να εξασθενήσει κατά τη λήψη <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν με *sibutramine* παρατηρούνται κατά την έναρξη της θεραπείας (τις πρώτες 4 εβδομάδες), ενώ η ένταση και η συχνότητά τους μειώνονται με την πάροδο του χρόνου. Γενικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν είναι σοβαρές, δεν οδηγούν σε διακοπή της θεραπείας και είναι αναστρέψιμες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές μελέτες φάσης II/III αναφέρονται ανά σύστημα στον ακόλουθο πίνακα (πολύ συχνές >1/10, συχνές ≤1/10 και >1/100).

Οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Καρδιαγγειακό σύστημα (βλέπε λεπτομερείς πληροφορίες κατωτέρω)	Συχνές	Ταχυκαρδία Αίσθημα παλμών Αύξηση της αρτηριακής πίεσης / υπέρταση Αγγειοδιαστολή (εξάψεις με αίσθημα θερμότητας)
Γαστρεντερικό σύστημα	Πολύ συχνές	Δυσκοιλιότητα
	Συχνές	Ναυτία Επιδείνωση αιμορροΐδων
Κεντρικό Νευρικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Ξηροστομία Αϋπνία
	Συχνές	Ζάλη Παραισθησίες Κεφαλαλγία Ανησυχία
Δέρμα	Συχνές	Εφίδρωση
Αισθήσεις	Συχνές	Διαταραχή της γεύσης

Καρδιαγγειακό Σύστημα

Παρατηρήθηκε μέση αύξηση της συστολικής και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης σε ηρεμία, κατά 2-3 mm Hg, και μέση αύξηση της καρδιακής συχνότητας, κατά 3-7 σφύξεις ανά λεπτό. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις, δεν είναι δυνατόν να αποκλειστούν μεγαλύτερες αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας.

Οποιαδήποτε κλινικώς σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης και της καρδιακής συχνότητας, τείνει να εμφανιστεί στην αρχή της θεραπείας (τις πρώτες 4 έως 12 εβδομάδες). Στις περιπτώσεις αυτές η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται (βλέπε λήμμα 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση»).

Για τη χρήση του <Επινοηθείσα ονομασία> 10 mg / 15 mg σε ασθενείς με υπέρταση, βλέπε λήμμα 4.3 «Αντενδείξεις» και 4.4 «Ειδικές προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση».

Οι κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες και μετά τη κυκλοφορία αναφέρονται κατωτέρω ανά οργανικό σύστημα:

Αιμοποιητικό και Λεμφικό Σύστημα:

Θρομβοκυτοπενία, πορφύρα Henoch-Schoenlein

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος:

Έχουν αναφερθεί αλλεργικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας που ποικίλουν από μετρίου βαθμού δερματικό εξάνθημα και κνίδωση έως αγγειοοίδημα και αναφυλαξία.

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Κατάθλιψη σε ασθενείς με ή χωρίς προηγούμενο ιστορικό κατάθλιψης (βλέπε λήμμα 4.4).

Νευρικό Σύστημα:

Σπασμοί

Διαταραχές των οφθαλμών:

Θάμβος οράσεως

Γαστρεντερικές Διαταραχές:

Διάρροια, έμετοι

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Εξάνθημα, κνίδωση

Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος:

Οξεία διάμεση νεφρίτιδα, μεσαγγειο-τριχοειδική σπειραματονεφρίτιδα, κατακράτηση ούρων.

Αναπαραγωγικό σύστημα και διαταραχές των μαστών:

Ακανόνιστη εκσπερμάτιση/οργασμός, ανικανότητα, διαταραχές εμμήνου ρήσης.

Έρυνες:

Αναστρέψιμες αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων

Άλλα:

Σπάνια παρατηρήθηκαν συμπτώματα στέρησης, όπως κεφαλαλγία και αύξηση της όρεξης. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για την ανάπτυξη συνδρόμου απόσυρσης ή αποχής ή μεταβολών της διάθεσης, με τη διακοπή της θεραπείας.

4.9 Υπερδοσολογία

Η εμπειρία για την υπερδοσολογία με sibutramine, είναι πολύ περιορισμένη. Δεν συνιστώνται ειδικά θεραπευτικά μέτρα και δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο. Η θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει τα γενικά μέτρα που εφαρμόζονται για την αντιμετώπιση περιπτώσεων υπερδοσολογίας, όπως διασφάλιση ανοικτών των αεροφόρων οδών, έλεγχο της καρδιαγγειακής λειτουργίας και γενικά συμπτωματική και υποστηρικτική αντιμετώπιση. Η έγκαιρη χορήγηση ενεργού άνθρακα δυνατόν να καθυστερήσει την απορρόφηση της sibutramine. Η πλύση στομάχου μπορεί επίσης να αποβεί ευεργετική. Η προσεκτική χρήση β-αποκλειστών μπορεί να είναι κατάλληλη σε ασθενείς με αυξημένη αρτηριακή πίεση ή ταχυκαρδία.

Υπάρχει αριθμός αναφορών υπερδοσολογίας στον άνθρωπο (περιλαμβανομένης και μιας περίπτωσης τυχαίας λήψης από παιδί 18 μηνών), στις οποίες είχαν ληφθεί από το στόμα δόσεις έως και 500 mg sibutramine hydrochloride monohydrate. Σε μια περίπτωση ασθενούς που έλαβε 500 mg sibutramine hydrochloride monohydrate, παρατηρήθηκε καρδιακή συχνότητα 160 σφύξεων ανά λεπτό. Με εξαίρεση μία περίπτωση πολλαπλής φαρμακευτικής δηλητηρίασης με αλκοόλ (όπου ο ασθενής πέθανε πιθανώς λόγω εισρόφησης), δεν παρατηρήθηκαν επιπλοκές, ενώ τα άτομα ανένηψαν πλήρως.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: φάρμακο κατά της παχυσαρκίας, κωδικός ATC: A08A A10.

Η sibutramine ασκεί κυρίως τις θεραπευτικές της ενέργειες μέσω των δραστικών δευτεροταγών και πρωτοταγών αμινομεταβολιτών της (μεταβολίτης 1 και μεταβολίτης 2), οι οποίοι αναστέλλουν την επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης, της σεροτονίνης (5-υδροξυθρυπταμίνη, 5-HT) και της ντοπαμίνης. Στον ανθρώπινο εγκέφαλο, οι μεταβολίτες 1 και 2 είναι περίπου κατά 3 φορές ισχυρότεροι ως *in vitro* αναστολείς της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης και της σεροτονίνης απ' όση της επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης. Δείγματα πλάσματος από εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε sibutramine προκάλεσαν σημαντική αναστολή της επαναπρόσληψης και της νοραδρεναλίνης (73%) και της σεροτονίνης (54%), χωρίς σημαντική αναστολή της επαναπρόσληψης της ντοπαμίνης (16%). Η sibutramine και οι μεταβολίτες της δεν είναι ούτε ουσίες που προκαλούν ελευθέρωση μονοαμινών, ούτε αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης. Δεν παρουσιάζουν συγγένεια με πολλούς υποδοχείς νευροδιαβιβαστών, συμπεριλαμβανομένων των σεροτονινεργικών (5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), των αδρενεργικών (β_1 , β_2 , β_3 , α_1 , α_2), των δοπαμινεργικών (D₁, D₂), των μουςκαρινικών, των ισταμινεργικών (H₁), των βενζοδιαζεπινικών και NMDA υποδοχέων.

Σε πειραματικές μελέτες επί αναπτυσσόμενων ισχνών και παχύσαρκων αρουραίων, η sibutramine προκαλεί μείωση του σωματικού βάρους. Τούτο πιστεύεται ότι οφείλεται στην επίδρασή της στην πρόσληψη τροφής, στην αύξηση δηλαδή του αισθήματος κορεσμού, αλλά πιθανόν να συμβάλλει στην απώλεια βάρους και η αύξηση της παραγωγής θερμότητας. Αυτές οι ενέργειες έχει δειχθεί ότι προάγονται μέσω αναστολής της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης και της νοραδρεναλίνης.

Σε κλινικές μελέτες στον άνθρωπο, το <Επινοηθείσα ονομασία> φάνηκε ότι επηρεάζει την απώλεια βάρους εντείνοντας το αίσθημα κορεσμού. Υπάρχουν επίσης διαθέσιμα στοιχεία που αποδεικνύουν τη θερμογόνο δράση του <Επινοηθείσα ονομασία> που οφείλεται στην εξασθένηση της προσαρμοστικής πτώσης του ρυθμού μεταβολισμού σε ηρεμία κατά τη διάρκεια της απώλειας βάρους. Σε ασθενείς με δυσλιπιδαιμία και διαβήτη τύπου 2, η απώλεια βάρους από το <Επινοηθείσα ονομασία> συνοδεύεται και από ευεργετικές μεταβολές των λιπιδίων του ορού και του επιπέδου της γλυκόζης στο αίμα, αντιστοίχως.

Σε παχύσαρκους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 η απώλεια βάρους με sibutramine σχετίστηκε με μέση μείωση 0,6% (μονάδα) της HbA_{1c}. Ομοίως, σε παχύσαρκους ασθενείς με δυσλιπιδαιμία, η απώλεια βάρους σχετίστηκε με αυξήσεις της HDL χοληστερόλης κατά 12-22% και μειώσεις των τριγλυκεριδίων κατά 9-21%.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η sibutramine απορροφάται καλώς και υπόκειται σε μεγάλο βαθμό σε μεταβολισμό πρώτης διόδου. Μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα (C_{max}) επιτεύχθηκαν 1,2 ώρες μετά την από το στόμα χορήγηση μιας δόσης 20 mg sibutramine hydrochloride monohydrate. Ο χρόνος ημιζωής της μητρικής ουσίας είναι 1,1 ώρες. Οι φαρμακολογικώς δραστικοί μεταβολίτες, 1 και 2, φθάνουν στην C_{max} σε 3 ώρες, με ημιζωή αποβολής 14 και 16 ώρες, αντιστοίχως. Σε δοσολογικό εύρος 10 έως 30 mg, έχει δειχθεί γραμμική κινητική χωρίς δόσοεξαρτώμενη μεταβολή της ημιζωής αποβολής, αλλά με ανάλογη με τη δόση αύξηση των συγκεντρώσεων στο πλάσμα. Επί επανειλημμένης χορήγησης, οι συγκεντρώσεις των μεταβολιτών 1 και 2 σε σταθεροποιημένη κατάσταση, επιτυγχάνονται σε 4 ημέρες, με διπλάσια περίπου συσσώρευση. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της sibutramine και των μεταβολιτών της είναι ίδιες τόσο σε παχύσαρκα άτομα, όσο και σε άτομα κανονικού βάρους. Τα μέχρι τώρα σχετικώς περιορισμένα δεδομένα, δεν παρέχουν ενδείξεις κλινικώς σημαντικής διαφοράς μεταξύ ανδρών και γυναικών στην φαρμακοκινητική της ουσίας. Το φαρμακοκινητικό προφίλ σε ηλικιωμένα υγιή άτομα (μέσος όρος ηλικίας 70 έτη), ήταν παρόμοιο με το αντίστοιχο σε νεαρά υγιή άτομα. Μετά από εφ' άπαξ δόση sibutramine σε άτομα με μέτρια ηπατική βλάβη, η βιοδιαθεσιμότητα των δραστικών μεταβολιτών της βρέθηκε υψηλότερη κατά 24%. Η σύνδεση της sibutramine και των μεταβολιτών της 1 και 2 με πρωτεΐνες του πλάσματος, ανέρχεται σε περίπου 97%, 94% και 94%, αντιστοίχως. Ο

ηπατικός μεταβολισμός αποτελεί την κύρια οδό αποβολής της sibutramine και των δραστικών μεταβολιτών της 1 και 2. Άλλοι (αδρανείς) μεταβολίτες αποβάλλονται κυρίως στα ούρα, σε αναλογία ούρα : κόπρανα 10:1.

In vitro ηπατικές μικροσωματικές μελέτες έδειξαν ότι το CYP3A4 αποτελεί το κύριο ισοένζυμο του κυτοχρώματος P450, που είναι υπεύθυνο για τον μεταβολισμό της sibutramine. *In vitro* δεν παρατηρήθηκε κάποια συγγένεια προς το CYP2D6, ένα μικρής δραστηριότητας ένζυμο υπεύθυνο για φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις διαφόρων φαρμάκων. Περαιτέρω *in vitro* μελέτες απεκάλυψαν ότι η sibutramine δεν ασκεί σημαντική επίδραση στην δραστηριότητα των κύριων ισοενζύμων του P450, περιλαμβανομένου του CYP3A4. Τα CYP450 ένζυμα που επεμβαίνουν στον περαιτέρω μεταβολισμό του μεταβολίτη 2 έχειδειχθεί (*in vitro*) ότι είναι τα CYP3A4 και CYP2C9. Μολονότι σήμερα δεν υπάρχουν στοιχεία, εν τούτοις είναι πιθανόν ότι το CYP3A4 συμμετέχει στον περαιτέρω μεταβολισμό του μεταβολίτη 1.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η τοξικότητα της sibutramine μετά από εφ' άπαξ δόσεις σε πειραματόζωα, γενικώς υπήρξε αποτέλεσμα υπερβολικών φαρμακοδυναμικών δράσεων. Η μακροχρόνια θεραπεία συνοδεύεται μόνο από ήπιες παθολογοανατομικές μεταβολές και δευτερογενή ή σχετιζόμενα με το ζωικό είδος, ευρήματα. Συνεπώς θεωρείται απίθανο να αποτελούν λόγο ανησυχίας κατά την ορθή κλινική χρήση της sibutramine. Αναπαραγωγικές μελέτες έχουν γίνει σε επίμυς και κουνέλια. Μια μελέτη σε κουνέλια έδειξε ότι η συχνότητα καρδιαγγειακών ανωμαλιών στο έμβρυο ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη στην ομάδα του φαρμάκου από όσο στην ομάδα των μαρτύρων, ενώ άλλη μελέτη έδειξε μικρότερη συχνότητα από όσο στους μάρτυρες. Επιπλέον, στην δεύτερη αλλά όχι στην πρώτη μελέτη, στην ομάδα του φαρμάκου υπήρξαν λίγο περισσότερα έμβρυα με δύο ελάσσονες ανωμαλίες (απειροελάχιστη νηματοειδής οστεοποιημένη σύνδεση, μεταξύ της άνω γνάθου και του ζυγωματικού οστού, και πολύ μικρές διαφορές στο διάστημα των ριζών μερικών μικρών αρτηριών από το αρτηριακό τόξο). Η αντιστοιχία των ευρημάτων αυτών στον άνθρωπο είναι άγνωστη. Η χρήση της sibutramine σε έγκυες γυναίκες δεν έχει ερευνηθεί. Εκτεταμένες μελέτες για την γενετική τοξικότητα έδειξαν ότι η sibutramine δεν ασκεί μεταλλαξιογόνο δράση. Μελέτες σε τρωκτικά έχουν δείξει ότι η sibutramine δεν έχει καρκινογόνο δράση με αντιστοιχία στον άνθρωπο.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Συμπληρώνεται αναλόγως

6.2 Ασυμβατότητες

Συμπληρώνεται αναλόγως

6.3 Διάρκεια ζωής

Συμπληρώνεται αναλόγως

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Συμπληρώνεται αναλόγως

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συμπληρώνεται αναλόγως

6.6 Οδηγίες χρήσης και χειρισμού

Συμπληρώνεται αναλόγως

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Συμπληρώνεται αναλόγως

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Συμπληρώνεται αναλόγως

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Συμπληρώνεται αναλόγως

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Συμπληρώνεται αναλόγως