

LIITE III

VALMISTEYHTEENVETO

Huomioitavaa: Oheinen valmisteyhteenveto oli sibutramiinia sisältäviä lääkkeitä käsittelevän 31 artiklan mukaista tutkimuspyyntöä koskevan Komission päätöksen liitteenä. Teksti oli ajantasainen päätöksentekohetkellä.

Tekstiä ei tämän jälkeen päivitetä EMEAn toimesta eikä se sen vuoksi välttämättä vastaa tämänhetkisiä tekstejä.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Kauppanimi>

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi <Kauppanimi> 10 mg -kapseli sisältää 10 mg sibutramiinihydrokloridimonohydraattia (vastaten 8,37 mg sibutramiinia).

Yksi <Kauppanimi> 15 mg -kapseli sisältää 15 mg sibutramiinihydrokloridimonohydraattia (vastaten 12,55 mg sibutramiinia).

Apuaineet, ks. 6.1. (Apuaineet)

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova, kapseli (*Täydennetään asianmukaisesti*)

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

<Kauppanimi> 10 mg / 15 mg on indisoitu tukihoitona painonpudotusohjelmissa seuraavasti:

- Potilailla, joilla on ravitsemuksesta johtuva lihavuus ja painoindeksi (BMI) 30 kg/m² tai suurempi
- Potilailla, joilla on ravitsemuksesta johtuvaa liikapainoa ja joiden painoindeksi on 27 kg/m² tai suurempi, kun mukana on muita lihavuuteen liittyviä riskitekijöitä kuten tyypin 2 diabetes tai dyslipidemia.

Huom:

<Kauppanimi> 10 mg / 15 mg -valmistetta voidaan määrätä vain potilaille, joilla ei ole saatu riittävää vastetta pelkästään asianmukaisella painonpudotusohjelmalla, ts. potilaille, joiden on vaikea saavuttaa tai ylläpitää > 5 %:n laihtumista kolmen kuukauden aikana.

<Kauppanimi> 10 mg / 15 mg -hoito tulee antaa osana pitkäaikaista integroitua painonpudotushoitoa lihavuuden hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Asianmukaiseen lihavuuden hoitoon kuuluvat ruokavalio- ja käyttäytymismuutokset sekä liikunnan lisääminen. Tämä integroitu lähestymistapa on tärkeä, jotta ruokailutottumukset ja -käyttäytyminen saadaan muuttumaan pysyvästi, mikä on oleellista painon pysymiseksi kurissa <Kauppanimi>-hoidon lopettamisen jälkeen. Potilaiden tulee muuttaa elintapojaan siten, että paino ei lähde nousemaan hoidon päättymisen jälkeen. Heille on kerrottava, että elleivät he pysty muuttamaan elintapojaan, he voivat lihoa uudestaan. Potilaan seuranta on hyvä jatkaa vielä <Kauppanimi>-hoidon lopettamisen jälkeenkin.

4.2 Annostus ja antotapa

Aikuiset: Aloitusannos on yksi (1) <Kauppanimi> 10 mg -kapseli kerran päivässä, aamulla, nieltynä kokonaisena nesteen kera (esim. lasillinen vettä). Kapseli voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman.

Ellei <Kauppanimi> 10 mg anna riittävää vastetta (painonlasku on alle 2 kg neljässä (4) hoitoviikossa), voidaan annos suurentaa yhteen (1) <Kauppanimi> 15 mg -kapseliin kerran päivässä edellyttäen, että <Kauppanimi> 10 mg on ollut hyvin siedetty.

Hoito tulee keskeyttää potilailla, joilla ei ole saatu riittävää vastetta *<Kauppanimi>* 15 mg:n vahvuudella (painonlasku on alle 2 kg neljässä (4) hoitoviikossa). Potilaat, joilla ei ole saatu vastetta ovat alttiimpia haittavaikutuksille (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Hoidon kesto:

Hoito tulee keskeyttää kolmen kuukauden kuluttua potilailla, joilla ei ole saatu riittävää vastetta, ts. joiden painonpudotus vakiintuu alle 5 %:iin lähtöpainosta tai joiden paino kolmessa (3) kuukaudessa hoidon aloittamisen jälkeen on pudonnut alle 5 % lähtöpainosta. Hoitoa ei tule jatkaa potilailla, joiden paino nousee 3 kg tai enemmän aiemman laihtumisen jälkeen.

Jos potilaalla on oheissairauksia, suositellaan *<Kauppanimi>* 10 mg / 15 mg -hoidon jatkamista vain, jos voidaan osoittaa, että saavutettavaan painonlaskuun liittyy muita kliinisiä etuja, esim. lipidiprofiilin paranemista dyslipidemiassa tai hoitotasapainon paranemista tyypin 2 diabeteksessa.

<Kauppanimi> 10 mg / 15 mg -hoito saa kestää korkeintaan vuoden. Tietoa yli vuoden kestäneestä hoidosta on rajoitetusti.

4.3 Vasta-aiheet

- Tiedossa oleva yliherkkyys sibutramiinihydrokloridimonohydraatille tai jollekin muulle valmisteen aineosalle
- Eliminellisistä syistä johtuva lihavuus
- Aiemmat vaikeat syömishäiriöt
- Psykykinen sairaus. Sibutramiinilla on todettu mahdollinen antidepressiivivaikutus eläintutkimuksissa, ja siksi ei voida sulkea pois sitä, että sibutramiini voi aiheuttaa maanisen episodin kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä.
- Touretten oireyhtymä
- Monoamiinioksidaasinestäjän tai muun sentraalisesti vaikuttavan lääkkeen käyttö psykykliläkkeenä (antidepressiivi, psykoosilääke), painonpudotukseen tai uniläkkeenä (tryptofaani) samanaikaisesti tai viimeksi kuluneiden kahden viikon aikana.
- Sepelvaltimotauti, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, takykardia, perifeerinen ahtauttava valtimosairaus, rytmihäiriö tai aivoverisuonisairaus (aivohalvaus tai TIA)
- Epäadekvaatisti hoidettu hypertensio (>145/90 mmHg) (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).
- Hypertyreoidismi
- Vaikea maksan vajaatoiminta
- Vaikea munuaisten vajaatoiminta
- Hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu ja siihen liittyvä virtsaretentio
- Feokromosytooma
- Ahdaskulmaglaukooma
- Aiempi huumeiden käyttö tai lääkkeiden tai alkoholin väärinkäyttö

- Raskaus ja imetys (ks. kohta 4.6 Raskaus ja imetys)
- Lapset ja nuoret alle 18-vuotiaat aikuiset, koska tietoa ei ole riittävästi
- Yli 65-vuotiaat potilaat, koska tietoa ei ole riittävästi

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Varoitukset:

Kaikkien *<Kauppanimi> 10 mg / 15 mg* -hoitoa saavien potilaiden verenpainetta ja sykettä tulee seurata, koska sibutramiini on aiheuttanut kliinisesti merkittävä verenpaineen nousun joillakin potilailla. Kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana nämä muuttujat tulee tarkistaa kahden viikon välein; hoitokuukausien 4 - 6 aikana nämä on tarkistettava kerran kuukaudessa ja sen jälkeen säännöllisesti, vähintään kerran kolmessa kuukaudessa. Hoito tulee keskeyttää potilailla, joiden leposyke nousee kahden käynnin välillä 10 lyöntiä/min tai systolinen/diastolinen verenpaine 10 mmHg. Jos verenpainepotilaan hypertensio on ollut hyvin hallinnassa, ja verenpaine on yli 145/90 mmHg kahdessa peräkkäisessä mittauksessa, hoito on lopetettava (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset, kardiovaskulaarimuutokset). Uniapnea-oireyhtymästä kärsivien potilaiden verenpaineen seuranta vaatii erityistä huomiota.

- Vaikka sibutramiinia ei ole yhdistetty korkeaan keuhkovaltimopaineeseen, on lihavuuslääkkeisiin yleisesti liittyvien huolenaiheiden vuoksi tärkeää pitää silmällä oireita kuten etenevää hengenahdistusta, rintakipua ja nilkkojen turvotusta rutiinitarkastusten yhteydessä. Potilasta tulee neuvoa ottamaan heti yhteys lääkäriin, jos näitä oireita ilmaantuu.
- *<Kauppanimi> 10 mg / 15 mg* -valmistetta tulee antaa varoen epilepsiapotilaille.
- Kohonneita pitoisuuksia plasmassa on havaittu tutkittaessa sibutramiinia potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Vaikka haittavaikutuksia ei ole ilmoitettu, *<Kauppanimi> 10 mg / 15 mg* -valmistetta tulee käyttää varoen näillä potilailla.
- Vaikka munuaisteitse erittyy vain inaktiivisia metaboliitteja, *<Kauppanimi> 10 mg / 15 mg* -valmistetta tulee käyttää varoen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen munuaisten vajaatoiminta.
- *<Kauppanimi> 10 mg / 15 mg* -valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on suvussa motorisia tai äänellisiä TIC-oireita.
- Fertiili-ikäisten naisten tulee käyttää luotettavaa ehkäisymenetelmää *<Kauppanimi> 10 mg / 15 mg* -hoidon aikana.
- Keskushermostoon vaikuttaviin lääkkeisiin liittyy väärinkäytön mahdollisuus. Käytettävissä olevien kliinisten tietojen mukaan ei sibutramiinin väärinkäytöstä kuitenkaan ole näyttöä.
- Eräisiin laihdutuslääkkeisiin liittyy sydämen läppävian riski. Kliinisten tietojen mukaan sen lisääntymisestä ei kuitenkaan ole näyttöä sibutramiinin yhteydessä.
- Potilaiden, joilla on ollut vakavia syömishäiriöitä, kuten anoreksia nervosa tai bulimia nervosa, ei tule käyttää sibutramiinia. Tietoa ei ole saatavilla sibutramiinin hoidosta potilailla, joilla on pakonomainen syömishäiriö (syöpöttelykausia).
- Sibutramiinia on annettava varoen potilaille joilla on avokulmaglaukooma ja niille joilla on suurentunut riski silmäpaineen kohoamiseen, esim. sukurasite.

- Kuten muidenkin serotoniinin takaisinottoa estävien lääkkeiden käytön yhteydessä, saattaa verenvuotoriski kasvaa sibutramiinia käyttävillä potilailla. Siksi sibutramiinia tulee antaa varoen potilaille, jotka ovat alttiita verenvuototapahtumille tai jotka käyttävät samanaikaisesti hemostaasiin tai verihiutaleisiin vaikuttavia lääkkeitä.
- Sibutramiinihoidon aikana potilailla on harvinaisissa tapauksissa havaittu masentuneisuutta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhia. Siksi masennuksesta kärsineitä potilaita on seurattava huolella. Jos sibutramiinihoidon aikana havaitaan masennuksen merkkejä tai oireita, on sibutramiinin käytön lopettamista ja asianmukaisen hoidon aloittamista harkittava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sibutramiini ja sen aktiiviset metaboliitit eliminoituvat metaboloitumalla maksan kautta. Tärkein siihen osallistuva entsyymi on CYP3A4, ja myös CYP2C9 ja CYP1A2 voivat osallistua. Varovaisuutta tulee noudattaa silloin kun *<Kauppanimi> 10 mg / 15 mg* -valmistetta annetaan samaan aikaan CYP3A4-entsyymiaktiivisuuteen vaikuttavien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 5.2 Farmakokinetiikka). CYP3A4:n estäjiä ovat mm. ketokonatsoli, itrakonatsoli, erytromysiini, klaritromysiini, troleandomysiini ja siklosporiini. Ketokonatsolin tai erytromysiinin anto samaan aikaan sibutramiinin kanssa suurensi sibutramiinin metaboliittien pitoisuutta plasmassa (AUC) eräässä interaktiotutkimuksessa (ketokonatsoli 23 % ja erytromysiini 10 %). Syketiheys kohosi keskimäärin 2,5 lyöntiä/min enemmän kuin pelkkää sibutramiinia käytettäessä.

Rifampisiini, fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja deksametasoni ovat CYP3A4:n indusioijia ja voivat kiihdyttää sibutramiiniaineenvaihduntaa, joskaan tätä ei ole tutkittu kokeellisesti.

Jos käytetään samanaikaisesti useita lääkkeitä, jotka kaikki kohottavat aivojen serotoniinipitoisuutta, seurauksena voi olla vakavia yhteisvaikutuksia. Tätä ilmiötä kutsutaan serotoniinioireyhtymäksi, ja sitä voi esiintyä harvinaisissa tapauksissa käytettäessä samanaikaisesti selektiivistä serotoniinin takaisinoton estäjää (SSRI) ja eräitä migreenilääkkeitä (kuten sumatriptaani, dihydroergotamiini) tai eräitä opioideja (kuten pentatsosiini, petidiini, fentanyl, deksstrometorfaani) tai käytettäessä kahta selektiivistä serotoniinin takaisinoton estäjää yhtä aikaa.

Koska sibutramiini estää serotoniinin takaisinottoa (muun muassa), *<Kauppanimi> 10 mg / 15 mg* -hoitoa ei tule antaa samaan aikaan muiden aivojen serotoniinipitoisuutta suurentavien lääkkeiden kanssa.

<Kauppanimi> 10 mg / 15 mg -valmisteen samanaikaista käyttöä muiden lääkkeiden kanssa, jotka voivat kohottaa verenpainetta tai sydämen sykettä, ei ole tutkittu systemaattisesti. Tämäntyyppisiin lääkkeisiin kuuluvat eräät yskänlääkkeet, flunssalääkkeet ja allergialääkkeet (kuten efedriini ja pseudoefedriini) sekä eräät turvotusta vähentävät lääkkeet (esim. ksylometatsoliini). Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä *<Kauppanimi> 10 mg / 15 mg* -valmistetta potilaille, jotka käyttävät näitä lääkkeitä.

<Kauppanimi> 10 mg / 15 mg ei heikennä ehkäisytablettien tehoa.

Kerta-annoksia käytettäessä ei kognitiivisissa eikä psykomotorisessa suorituksessa todettu lisähuononemista, kun sibutramiinia annettiin yhtä aikaa alkoholin kanssa. Alkoholin käyttö ei kuitenkaan ole yleisten dieettisuositusten mukaista.

<Kauppanimi> 10 mg / 15 mg -valmisteen ja orlistatin samanaikaisesta käytöstä ei ole saatavilla tietoja.

Sibutramiinin käytön lopettamisesta MAO-estäjien käytön aloittamiseen on kuluttava kaksi viikkoa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus: Sibutramiiniä ei pidä käyttää raskauden aikana. Yleensä pidetään epäasianmukaisena käyttää laihdutuslääkkeitä raskausaikana, ja siksi fertiili-ikäisten naisten tulee huolehtia asianmukaisesta ehkäisystä sibutramiinin käytön aikana ja kertoa lääkärille, jos he tulevat raskaaksi tai suunnittelevat raskautta hoidon aikana. <Kauppanimi> ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia raskausaikana. Tiineillä kaniineilla tehdyissä tutkimuksissa on todettu vaikutuksia lisääntymiseen emolle toksisilla annoksilla (ks. kohta 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta). Näiden havaintojen merkitystä ihmisen kannalta ei tiedetä.

Imetys: Ei tiedetä, erittyykö sibutramiini äidinmaitoon, ja siksi <Kauppanimi> 10 mg / 15 mg on kontraindisoitu imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Vaikka sibutramiini ei vaikuttanut psykomotoriseen eikä kognitiiviseen suoritukseen terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä, mikä tahansa keskushermostoon vaikuttava lääke voi heikentää arvostelukykä, ajattelua ja motorisia taitoja. Siksi potilaita tulee varoittaa siitä, että heidän kykynsä kuljettaa ajoneuvoa, käyttää koneita tai työskennellä vaarallisissa olosuhteissa voi heiketä <Kauppanimi> 10 mg / 15 mg -hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Useimmat sibutramiinin käytön yhteydessä ilmoitetut haittavaikutukset ilmaantuivat hoidon alussa (neljän ensimmäisen viikon aikana). Ne lievittyivät ja harvenivat ajan mittaan. Ne eivät yleensä olleet vakavia eivätkä vaatineet hoidon keskeyttämistä ja ne olivat korjaantuvia.

Seuraavassa vaiheen II/III kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset elinjärjestelmittäin (Erittäin yleiset >1/10, yleiset <1/10 ja >1/100):

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutukset
Sydänverisuonijärjestelmä (ks. allaoleva tarkempi seloste)	Yleiset	Takykardia Palpitaatiot Verenpaineen nousu/hypertensio Vasodilataatio (ihon punoitus)
Ruoansulatusjärjestelmä	Erittäin yleiset	Ummetus
	Yleiset	Pahoinvointi Pukamien paheneminen
Keskushermosto	Erittäin yleiset	Suun kuivuus Unettomuus
	Yleiset	Pyörrytys Parestesiat Päänsärky Tuskaisuus
Iho	Yleiset	Hikoilu
Aistit	Yleiset	Makuaistin muutokset

Sydänverisuonijärjestelmä

Levossa mitattu systolinen ja diastolinen verenpaine on kohonnut keskimäärin 2–3 mmHg ja sydämen syke 3–7 lyöntiä/min. Suuremmat verenpaineen ja sykkeen nousut ovat mahdollisia yksittäistapauksissa.

Mahdollista kliinisesti merkittävää verenpaineen ja pulssin nousua esiintyy yleensä hoidon alussa (ensimmäiset 4 - 12 viikkoa). Tällaisissa tapauksissa hoito tulee keskeyttää, (ks. kohta 4.4 ”Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet”).

<Kauppanimi> 10 mg / 15 mg -valmisteen käyttö verenpainepotilailla, ks. kohta 4.3 Vasta-aiheet ja 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet.

Seuraavassa kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa havaitut kliinisesti merkitsevät haittatapahtumat elinjärjestelmittäin:

Veren ja imunestejärjestelmän häiriöt:

Trombosytopenia, Henoch-Schönleinin purppura

Immuunijärjestelmän häiriöt:

Allergiset yliherkkyyssreaktiot vaihdellen vähäisistä iho-oireista ja urtikariasta angioödeemaan ja anafylaksiaan

Psykiatriset häiriöt:

Masennus, aiemmin masennuksesta kärsineillä potilailla sekä niillä, joilla masennusta ei ole aiemmin ollut (ks. kohta 4.4)

Hermojärjestelmän häiriöt:

Kouristukset

Silmäsairaudet:

Näön sumeneminen

Mahalaukku- ja ohutsuolihäiriöt:

Ripuli, oksentelu

Ihon ja ihonalaisherroksen häiriöt:

Ihottuma, urtikaria

Munuais- ja virtsatiehäiriöt:

Akuutti interstitiaalnefriitti, mesangiokapillaarinen glomerulonefriitti, virtsaumpi

Sukuelinten ja rintojen häiriöt:

Ejakulaatio/orgasmihäiriöt, impotenssi, kuukautiskierron häiriöt

Tutkimukset:

Korjaantuvat maksaentsyymien nousut

Muut:

Vieroitusoireita, kuten päänsärkyä ja lisääntyntä ruokahalua on tavattu harvoin Näyttöä vieroitus- eli abstinenssioireyhtymästä tai mielialan heilahteluista hoidon päätyttyä ei ole

4.9 Yliannostus

Sibutramiiniyliannoksesta on vähän kokemusta. Spesifisiä hoitosuosituksia ei anneta eikä spesifistä antidootia ole. Hoitona ovat yleisesti yliannostuksen hoidossa käytettävät toimenpiteet kuten hengitysteiden pitäminen avoimina, kardiovaskulaaristatuksen seuranta ja yleiset oireenmukaiset ja tukihoitotoimenpiteet. Lääkehiilen anto varhaisvaiheessa voi viivyttää sibutramiinin imeytymistä. Mahahuhtelu voi myös olla hyödyllinen. Varovainen beetasalpaajan käyttö voi olla paikallaan potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai takykardia.

Useissa yliannosilmoituksissa ihmisillä (mukaan lukien tahaton vain 18-kuisen lapsen yliannos) oli otettu enimmillään 500 mg sibutramiinihydrokloridimonohydraattia. Yhdellä 500 mg sibutramiinihydrokloridimonohydraattia ottaneella potilaalla syke oli 160 lyöntiä/min. Yhtä monen lääkkeen ja alkoholin aiheuttamaa myrkytystä lukuunottamatta (potilas kuoli, mahdollisesti oksennuksen aspiraatioon) komplikaatioita ei ollut, ja potilaat paranivat täysin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: keskushermostoon vaikuttavat laihdutuslääkkeet, ATC-koodi: A08AA10.

Sibutramiinin terapeuttinen vaikutus välittyy lähinnä sen aktiivisten sekundaaristen ja primaaristen amiinimetaboliittien kautta (metaboliitti 1 ja metaboliitti 2), jotka estävät noradrenaliinin, serotoniinin (5-hydroksitryptamiini, 5HT) ja dopamiinin takaisinottoa. Ihmisen aivokudoksessa *in vitro* metaboliitti 1 ja metaboliitti 2 estävät noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinottoa noin 3 kertaa tehokkaammin kuin dopamiinin takaisinoton. Sibutramiinilla hoidetuista vapaaehtoisista otetut plasmanäytteet saivat aikaan merkitsevän eston noradrenaliinin (73 %) ja serotoniinin (54 %) takaisinotossa mutta ei juurikaan dopamiinin takaisinoton estoa (16 %). Sibutramiini ja sen metaboliitit eivät vapauta monoamiinia eivätkä estä monoamiinioksidaasia. Niillä ei ole affiniteettia lukuisiin neurotransmitterireseptoreihin kuten serotonergisiin (5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), adrenergisiin (β_1 , β_2 , β_3 , α_1 , α_2), dopaminergisiin (D₁, D₂), muskariinisiin, histaminergisiin (H₁), bentsodiatsepiini- ja NMDA-reseptoreihin.

Eläinmalleissa hoikilla kasvavilla ja lihavilla rotilla sibutramiini vähensi painonnousua. Tämän katsotaan johtuvan sen vaikutuksesta ravinnonkulutukseen, ts. kylläisyyden tunteen aikaansaamiseen, mutta lisääntynyt lämmöntuotanto myötävaikuttaa luultavasti myös painonlaskuun. Näiden vaikutusten on osoitettu välittyvän serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton eston kautta.

Kliinisissä tutkimuksissa ihmisellä <Kauppanimi> osoitettiin aiheuttavan painon alenemista kylläisyydentunteen lisäämisen kautta. On myös näyttöä siitä, että <Kauppanimi> on termogeeninen vaikutus, koska se vaimentaa lepoaineenvaihdunnan adaptiivista hidastumista laihduttamisen aikana. <Kauppanimi> aikaansaamaan painonlaskuun liittyy suotuisia muutoksia seerumin lipideissä dyslipidemiapotilailla ja hoitotasapainossa tyyppi 2 diabetespotilailla.

Lihavilla tyyppi 2 diabetes mellitus-potilailla, jotka käyttivät sibutramiinia painon alenemiseen, todettiin HbA_{1c} laskeneen keskimäärin 0,6% (yksikkö) painonlaskun yhteydessä. Vastaavasti lihavilla dyslipidemia potilailla, todettiin HDL-kolesterolin nousseen 12-22% ja triglyseridin laskeneen 9-21% painonlaskun yhteydessä.

5.2 Farmakokinetiikka

Sibutramiini imeytyy hyvin ja sillä on laaja ensikierron metabolia. Huippupitoisuus plasmassa (C_{max}) saavutettiin 1,2 tunnin kuluttua siitä, kun suun kautta annettiin 20 mg sibutramiinihydrokloridimonohydraattia kerta-annoksena. Lähtöaineen puoliintumisaika on 1,1 tuntia. Farmakologisesti aktiivisten metaboliittien 1 ja 2 C_{max} oli kolme tuntia ja eliminaation puoliintumisaika edellisellä 14 ja jälkimmäisellä 16 tuntia. Kinetiikka on lineaarista annosvälillä 10 - 30 mg, eikä annoksesta riippuvaa muutosta eliminaation puoliintumisajassa ole, mutta pitoisuus plasmassa nousee suhteessa annokseen. Toistuvassa annossa metaboliittien 1 ja 2 vakaan tilan pitoisuudet saavutettiin neljässä päivässä ja kumuloituminen oli noin kaksinkertaista. Sibutramiinin ja sen metaboliittien farmakokinetiikka lihavilla henkilöillä on samanlaista kuin normaalipainoisilla koehenkilöillä. Toistaiseksi käytössä olevat suhteelliset rajalliset tiedot eivät viittaa siihen, että farmakokinetiikassa olisi kliinisesti merkityksellistä eroa miesten ja naisten välillä. Terveillä vanhuksilla (keski-ikä 70 vuotta) todettu farmakokineettinen profiili oli samanlainen kuin terveillä nuorilla koehenkilöillä. Kohtalaisessa maksan vajaatoiminnassa aktiivisten metaboliittien biologinen hyötyosuus oli 24 % suurempi sibutramiinin kerta-annoksen jälkeen. Sibutramiinin ja sen metaboliittien 1 ja 2 sitoutuminen plasman proteiineihin on järjestyksessä noin 97 %, 94 % ja 94 %. Maksa-aineenvaihdunta on sibutramiinin ja sen aktiivisten metaboliittien 1 ja 2 tärkein eliminaatioreitti. Muut (inaktiiviset) metaboliitit erittyvät lähinnä virtsaan; suhde virtsaan ja ulosteeseen erittyvän määrän välillä on 10:1.

Maksan mikrosomitutkimuksissa *in vitro* todettiin, että CYP3A4 on tärkein sibutramiinin metaboliaan osallistuva sytokromi P450 -isoentsyymi. *In vitro* ei todettu merkkejä affiniteetista CYP2D6:een, joka

on monien lääkkeiden farmakokineettisiin yhteisvaikutuksiin osallistuva pienikapasiteettinen entsyymi. Muissa tutkimuksissa *in vitro* on todettu, että sibutramiinilla ei ole merkittävää vaikutusta tärkeimpiin P450-isoentsyymeihin, CYP3A4 mukaan lukien. Metaboliitti 2:n jatkometaboliaan osallistuvat CYP450-entsyymit olivat (*in vitro*) CYP3A4 ja CYP2C9. Vaikka tietoa ei tällä hetkellä ole, on todennäköistä, että CYP3A4 osallistuu myös metaboliitti 1:n jatkometaboliaan.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Sibutramiinin toksisuus kerta-annosten jälkeen koe-eläimillä on yleensä johtunut liian voimakkaasta farmakodynaamisesta vaikutuksesta. Pitkäaikaishoitoon liittyi vain vähäisiä patologisia muutoksia ja sekundaarisia tai lajikohtaisia havaintoja. Niinpä ne eivät todennäköisesti ole huolenaihe sibutramiinin asianmukaisen kliinisen käytön aikana. Lisääntymistutkimuksia tehtiin rotilla ja kaniineilla. Kaniineilla yhdessä tutkimuksessa todettiin hiukan suurempi sikiön kardiovaskulaarianomalioiden ilmaantuvuus hoitoryhmissä kuin kontrolliryhmässä, kun taas toisessa tutkimuksessa se oli pienempi kuin kontrolleilla. Lisäksi jälkimmäisessä mutta ei edellisessä tutkimuksessa hoitoryhmässä oli hiukan enemmän sikiöitä, joilla oli kaksi pientä anomaliaa (pieni hiuksenohut luutunut yhteys maksillan ja poskien luiden välillä ja hyvin vähäisiä eroja eräiden pienten aortankaaresta lähtevien valtimoiden tyvien etäisyyksissä). Näiden havaintojen merkitystä ihmisen kannalta ei tiedetä. Sibutramiinin käyttöä raskausaikana ei ole tutkittu ihmisellä. Laajat geneettiset toksisuustestit eivät paljastaneet mitään merkkejä sibutramiinin aiheuttamasta mutageenisuudesta. Jyrsijöillä tehdyissä tutkimuksissa on todettu, että ihmisen kannalta olennaista karsinogeenisuutta ei ole.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Täydennetään asianmukaisesti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Täydennetään asianmukaisesti

6.3 Kestoaika

Täydennetään asianmukaisesti

6.4 Säilytys

Täydennetään asianmukaisesti

6.5 Pakkaustyypit ja pakkauskoot

Täydennetään asianmukaisesti

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Täydennetään asianmukaisesti

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Täydennetään asianmukaisesti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Täydennetään asianmukaisesti

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täydennetään asianmukaisesti

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Täydennetään asianmukaisesti