

### **ANNEXE III**

#### **RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

**Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui ayant été annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 31 de la directive du Conseil 2001/83/CE des médicaments contenant de la sibutramine.**

**Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.**

**Ne faisant pas l'objet de modifications ou de mises à jour ultérieures par l'EMA, ce RCP peut ne pas correspondre à la dernière version approuvée et en cours de validité.**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

<Nom de fantaisie>

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 gélule de <Nom de fantaisie> 10 mg contient 10 mg de chlorhydrate de sibutramine monohydraté (équivalent à 8,37 mg de sibutramine)

1 gélule de <Nom de fantaisie> 15 mg contient 15 mg de chlorhydrate de sibutramine monohydraté (équivalent à 12,55 mg de sibutramine)

**Pour les excipients, voir 6.1**

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule, capsule (*A compléter si besoin*)

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

<Nom de fantaisie> 10 mg/ 15 mg est indiqué comme traitement d'appoint dans le cadre d'un programme de contrôle pondéral:

chez les patients présentant une obésité nutritionnelle et un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>

chez les patients présentant un excès pondéral nutritionnel et un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m<sup>2</sup>, et en présence d'autres facteurs de risque liés à l'obésité tels qu'un diabète de type 2 ou une dyslipidémie.

Note :

<Nom de fantaisie> 10 mg / 15 mg ne peut être prescrit qu'à des patients qui n'ont pas répondu de manière satisfaisante à un régime hypocalorique approprié seul, c'est-à-dire à des patients ayant des difficultés à atteindre ou à maintenir une perte de poids > 5% en 3 mois.

Le traitement par <Nom de fantaisie> 10 mg / 15 mg ne doit être administré que dans le cadre d'une prise en charge globale et à long terme de l'obésité, sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'obésité. Une prise en charge appropriée de l'obésité doit comporter des modifications du régime comportement alimentaires ainsi qu'une augmentation de l'activité physique. Cette prise en charge globale est essentielle pour obtenir des modifications durables des habitudes alimentaires et du comportement, modifications qui sont indispensables au maintien prolongé de la perte de poids après l'arrêt du traitement par <Nom de fantaisie>. Les patients recevant un traitement par <Nom de fantaisie> doivent modifier leur mode de vie afin de pouvoir maintenir cette perte de poids après l'arrêt du traitement. Ils doivent être informés que s'ils ne respectent pas ces conseils hygiéno-diététiques, ils risquent de reprendre du poids. Même après l'arrêt du traitement par <Nom de fantaisie>, la poursuite du suivi du patient par le médecin doit être encouragée.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

**Adultes :** La dose initiale est de 1 gélule de <Nom de fantaisie> 10 mg par jour, le matin, à avaler en entier avec suffisamment de liquide (par exemple un verre d'eau). La gélule peut être prise pendant ou en dehors du repas.

Chez les patients ayant une réponse inadéquate avec *<Nom de fantaisie> 10 mg* (définie comme une perte de poids de moins de 2 kg après 4 semaines de traitement) et chez lesquels *<Nom de fantaisie> 10 mg* a été bien toléré, la dose peut être augmentée à 1 gélule par jour de *<Nom de fantaisie> 15 mg*.

Chez les patients ayant une réponse inadéquate avec *<Nom de fantaisie> 15 mg* (définie comme une perte de poids inférieure à 2 kg après 4 semaines de traitement), le traitement doit être arrêté. Les patients non répondeurs au traitement ont un risque plus élevé de présenter des effets indésirables (voir rubrique 4.8 "effets indésirables").

#### **Durée du traitement :**

Le traitement doit être arrêté chez les patients n'ayant pas répondu de manière satisfaisante au traitement, c'est-à-dire chez les patients pour lesquels la perte de poids s'est stabilisée à moins de 5 % de leur poids initial ou qui ont perdu moins de 5% de leur poids initial après 3 mois de traitement. Le traitement ne sera pas poursuivi chez les patients ayant repris 3 kg ou plus après une phase d'amaigrissement.

En présence de pathologies associées, le traitement par *<Nom de fantaisie> 10 mg/ 15 mg* ne sera poursuivi que si il est prouvé que la perte de poids s'accompagne d'autres effets cliniques bénéfiques, tels qu'une amélioration du contrôle lipidique en cas de dyslipidémie ou du profil glycémique en cas de diabète de type 2.

La durée du traitement par *<Nom de fantaisie> 10 mg/ 15 mg* ne doit pas dépasser un an. Les données concernant l'utilisation au-delà d'un an sont limitées.

#### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité connue au chlorhydrate de sibutramine monohydraté ou à tout autre constituant du médicament
- Obésité d'origine organique
- Antécédents de troubles majeurs du comportement alimentaire
- Troubles psychiatriques. Lors des études chez l'animal, la sibutramine a montré une activité antidépressive potentielle ; un risque d'induction d'épisode maniaque chez des patients atteints de trouble ne peut donc être exclu.
- Maladie de Gilles de la Tourette
- Utilisation concomitante, ou utilisation au cours des 2 semaines précédentes, d'inhibiteurs de la monoamine oxydase ou d'autres médicaments à effet central destinés au traitement de troubles psychiatriques (par exemple antidépresseurs ou antipsychotiques) ou destinés à favoriser une perte de poids, ou utilisation de tryptophane dans les troubles du sommeil
- Antécédents de pathologie coronarienne, d'insuffisance cardiaque congestive, de tachycardie, de pathologie artérielle oblitérante périphérique, d'arythmie ou de pathologie vasculaire cérébrale (accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire)
- Hypertension artérielle insuffisamment contrôlée (PA > 145/90 mmHg ; voir rubrique 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi")
- Hyperthyroïdie
- Insuffisance hépatique sévère
- Insuffisance rénale sévère

- Hyperplasie bénigne de la prostate avec rétention urinaire
- Phéochromocytome
- Glaucome à angle fermé
- Antécédents de toxicomanie, de pharmacodépendance ou d'alcoolisme
- Grossesse et allaitement (voir rubrique 4.6 "Grossesse et allaitement")
- Enfants et jeunes adultes de moins de 18 ans, en l'absence de données suffisantes
- Patients de plus de 65 ans, en l'absence de données suffisantes.

#### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

##### Mises en garde :

Un contrôle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque doit être effectuée chez tous les patients traités par <Nom de fantaisie> 10 mg / 15 mg, car la sibutramine a entraîné des élévations cliniquement significatives de la pression artérielle chez certains patients. Pendant les trois premiers mois de traitement, ces paramètres doivent être contrôlés tous les 15 jours ; entre le quatrième et le sixième mois de traitement, ces paramètres doivent être contrôlés tous les mois puis, par la suite, à intervalles réguliers ne dépassant pas trois mois. En cas d'accélération  $\geq 10$  battements par minute de la fréquence cardiaque au repos ou d'une augmentation  $\geq 10$  mmHg de la pression artérielle systolique/diastolique lors de deux examens consécutifs, le traitement doit être interrompu. Chez les patients hypertendus dont l'hypertension artérielle était bien contrôlée, le traitement doit être arrêté si les chiffres tensionnels augmentent au-delà de 145/90 mmHg lors de deux examens consécutifs (voir rubrique 4.8 "Effets indésirables, modifications cardiovasculaires"). Chez les patients présentant un syndrome d'apnées du sommeil, la pression artérielle sera surveillée avec une attention particulière.

- Bien que la sibutramine n'ait jamais été associée à une hypertension pulmonaire primitive, il est essentiel, compte tenu de la fréquence des problèmes liés aux traitements de l'obésité, de surveiller l'apparition de symptômes tels que dyspnée d'installation progressive, douleur thoracique et oedème des chevilles, lors de contrôles réguliers. Le patient doit être informé de la nécessité de consulter immédiatement un médecin en cas de survenue de l'un de ces symptômes.
- <Nom de fantaisie> 10 mg / 15 mg doit être utilisé avec prudence chez les patients épileptiques.
- Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, une augmentation des taux plasmatiques de sibutramine a été observée. Bien qu'aucun effet indésirable n'ait été signalé, <Nom de fantaisie> 10 mg / 15 mg doit être utilisé avec prudence chez ces patients.
- Bien que seuls les métabolites inactifs soient excrétés par voie rénale, <Nom de fantaisie> 10 mg/ 15mg doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance rénale légère à modérée.
- <Nom de fantaisie> 10 mg/ 15 mg doit être utilisé avec prudence en cas d'antécédents familiaux de tics moteurs ou verbaux.
- Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par <Nom de fantaisie> 10 mg / 15 mg.
- Il existe un risque de pharmacodépendance avec les produits actifs sur le SNC. Toutefois, les données cliniques disponibles n'ont pas mis en évidence de pharmacodépendance avec la sibutramine.

- La prudence est généralement requise car certains traitements de l'obésité sont associés à un risque accru de valvulopathie cardiaque. Les données cliniques n'ont pas mis en évidence d'augmentation de ce risque avec la sibutramine.
- Le traitement est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de troubles majeurs du comportement alimentaire tels que anorexie mentale et boulimie. Aucune donnée n'est disponible avec la sibutramine dans le traitement des patients souffrant de trouble alimentaire compulsif.
- La sibutramine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant un glaucome à angle ouvert et chez ceux ayant un risque d'augmentation de la pression intraoculaire, par exemple en cas d'antécédents familiaux.
- Comme avec d'autres agents inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, il existe un risque accru de saignements chez les patients prenant de la sibutramine. Par conséquent, la sibutramine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant des risques de saignement et chez les patients prenant des médicaments qui modifient l'hémostase ou la fonction plaquettaire.
- De rares cas de dépression, d'idées suicidaires et de suicide ont été rapportés chez des patients traités par la sibutramine. Par conséquent, une attention particulière s'impose chez les patients présentant un antécédent de dépression. Si des signes ou des symptômes de dépression surviennent durant le traitement par la sibutramine, il faut envisager l'arrêt du traitement par la sibutramine et la mise en œuvre d'un traitement adapté.

#### 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

La sibutramine et ses métabolites actifs sont éliminés par métabolisme hépatique, la principale enzyme impliquée étant l'isoenzyme CYP3A4 ; les isoenzymes CYP2C9 et CYP1A2 peuvent également jouer un rôle. Une attention particulière doit être portée en cas d'administration concomitante de *<Nom de fantaisie> 10 mg / 15 mg* avec des médicaments qui affectent l'activité enzymatique de la CYP3A4 (voir rubrique 5.2 "Propriétés pharmacocinétiques"). Les inhibiteurs de la CYP3A4 comprennent notamment le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la troléandomycine et la ciclosporine. Dans une étude d'interaction, l'administration simultanée de kétoconazole ou d'érythromycine avec la sibutramine a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques (AUC) des métabolites actifs de la sibutramine (de respectivement 23% et 10%). La fréquence cardiaque moyenne a augmenté de 2,5 battements/minute par rapport à la sibutramine seule.

Bien que ces interactions n'aient pas fait l'objet d'études d'interaction spécifiques, la rifampicine, la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la dexaméthasone sont des inducteurs de la CYP3A4 et peuvent accélérer le métabolisme de la sibutramine.

L'utilisation concomitante de plusieurs médicaments qui augmentent les taux cérébraux de sérotonine peut induire de graves interactions. Ce phénomène, appelé "syndrome sérotoninergique", peut se produire, dans de rares cas, lors d'utilisation simultanée d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine [ISRS] et de certains antimigraineux (tels que le sumatriptan ou la dihydroergotamine) ou avec certains opiacés (tels que la pentazocine, la péthidine, le fentanyl, le dextrométhorphan) ou encore en cas d'utilisation simultanée de deux ISRS.

Comme la sibutramine induit (entre autres effets) une inhibition de la recapture de la sérotonine, *<Nom de fantaisie> 10 mg / 15 mg* ne doit pas être utilisé en association à d'autres médicaments qui provoquent également une augmentation des taux cérébraux de sérotonine.

L'utilisation de *<Nom de fantaisie> 10 mg / 15 mg* en association avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter la pression artérielle ou la fréquence cardiaque n'a pas été étudiée de manière systématique. Ces médicaments comprennent certains produits actifs contre la toux, le rhume et les allergies (éphédrine et pseudo-éphédrine, par exemple) et certains décongestionnants (comme la xylométazoline). La prescription de *<Nom de fantaisie> 10 mg / 15 mg* doit être effectuée avec prudence chez les patients qui utilisent ce type de médicament.

<Nom de fantaisie> 10 mg / 15 mg ne modifie pas l'efficacité des contraceptifs oraux.

A dose unique, l'administration de sibutramine associée à l'alcool n'a pas entraîné de modification des performances cognitives ou psychomotrices. Toutefois, et de façon générale, la consommation d'alcool n'est pas compatible avec les mesures diététiques recommandées.

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation concomitante de <Nom de fantaisie> 10 mg / 15 mg et d'orlistat.

Un intervalle de 2 semaines doit être respecté entre la fin d'un traitement par la sibutramine et le début de l'administration d'IMAO.

#### **4.6 Grossesse et allaitement**

**Utilisation pendant la grossesse :** la sibutramine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse. L'utilisation d'agents anti-obésité pendant la grossesse est généralement considérée comme inappropriée. Les femmes en âge de procréer doivent donc utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par la sibutramine et prévenir leur médecin en cas de début de grossesse ou de désir de grossesse au cours du traitement. Il n'existe pas d'étude contrôlée chez la femme enceinte avec <Nom de fantaisie>. Les études animales chez la lapine gravide ont montré des effets sur la reproduction à des doses toxiques pour la mère (Voir rubrique 5.3 " Données de sécurité précliniques",) mais la signification de ces résultats chez la femme n'est pas connue.

**Utilisation pendant l'allaitement :** en l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'utilisation de <Nom de fantaisie> 10 mg / 15 mg est contre-indiquée pendant l'allaitement.

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Bien que la sibutramine n'ait pas modifié les performances psychomotrices ou cognitives chez les volontaires sains, tout médicament à effet central peut perturber le jugement, la pensée ou les capacités motrices. Les patients doivent donc être avisés du fait que <Nom de fantaisie> 10 mg / 15 mg peut altérer leur capacité à conduire des véhicules, utiliser des machines ou travailler dans des conditions dangereuses.

#### **4.8 Effets indésirables**

La plupart des événements indésirables rapportés avec la sibutramine ont été observés en début de traitement (pendant les 4 premières semaines). Leur sévérité et leur fréquence de survenue ont diminué au cours du temps. En règle générale, ces effets n'ont pas présenté de caractère de gravité, n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement et ont été réversibles.

Les effets indésirables observés lors des études cliniques de phase II/III sont présentés dans le tableau ci-dessous (très fréquent > 1/10, fréquent ≤1/10 et >1/100) :

| Système corporel                                                    | Incidence     | Effets indésirables                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Système cardiovasculaire<br>(voir information détaillée ci-dessous) | Fréquent      | Tachycardie<br>Palpitations<br>Augmentation de la pression artérielle /hypertension artérielle<br>Vasodilatation (bouffées de chaleur) |
| Système gastro-intestinal                                           | Très fréquent | Constipation                                                                                                                           |
|                                                                     | Fréquent      | Nausées<br>Aggravation de la pathologie hémorroïdaire                                                                                  |
| Système nerveux central                                             | Très fréquent | Sécheresse de la bouche<br>Insomnie                                                                                                    |
|                                                                     | Fréquent      | Sensation de tête vide<br>Paresthésies<br>Céphalées<br>Anxiété                                                                         |
| Peau                                                                | Fréquent      | Sueurs                                                                                                                                 |
| Organes des sens                                                    | Fréquent      | Perturbation du goût                                                                                                                   |

### *Système cardiovasculaire*

Une augmentation moyenne de 2-3 mmHg de la pression artérielle systolique et diastolique au repos et une augmentation moyenne de 3 - 7 battements par minute de la fréquence cardiaque ont été observées.

Des cas isolés d'augmentation plus importante de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque ne peuvent pas être exclus.

Les augmentations cliniquement significatives de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque surviennent généralement en début de traitement (au cours des 4 à 12 premières semaines de traitement). Elles imposent l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi").

En cas d'utilisation de <Nom de fantaisie> 10 mg / 15 mg chez des patients hypertendus, voir les rubriques 4.3 "Contre-indications" et 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi".

Les événements indésirables cliniquement significatifs observés pendant les études cliniques et au cours de la surveillance post-marketing sont listés ci-dessous par système corporel :

#### *Troubles du système sanguin et lymphatique :*

Thrombopénie, purpura rhumatoïde (syndrome de Schönlein-Henoch)

#### *Troubles du système immunitaire :*

Des réactions d'hypersensibilité depuis une éruption cutanée modérée ou une urticaire jusqu'à un angioedème ou une réaction anaphylactique, ont été rapportées.

#### *Troubles psychiatriques :*

Des cas de dépression ont été rapportés chez des patients présentant ou non des antécédents de dépression (voir rubrique 4.4 "Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi").

#### *Troubles du système nerveux :*

Convulsions

#### *Troubles oculaires :*

Troubles de la vision

*Troubles gastro-intestinaux :*

Diarrhées, vomissements

*Troubles du tissu cutané et sous-cutané :*

Rash, urticaire

*Troubles rénaux et urinaires :*

Néphrite interstitielle aiguë, glomérulonéphrite membrano-proliférative, rétention urinaire

*Troubles de la reproduction et de l'allaitement :*

Troubles de l'éjaculation et de l'orgasme, impuissance, troubles du cycle menstruel

*Examens biologiques :*

Augmentation réversible des concentrations sanguines en enzymes hépatiques

*Autres :*

Des symptômes de sevrage tels que céphalées et augmentation de l'appétit ont rarement été observés. Aucun syndrome de sevrage ou d'abstinence, ni aucun trouble de l'humeur n'ont été mis en évidence à l'arrêt du traitement.

## **4.9 Surdosage**

Peu de données sont disponibles sur les effets liés au surdosage avec la sibutramine. Aucun traitement spécifique n'est préconisé et il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement doit faire appel aux mesures générales utilisées en cas de surdosage, telles que surveillance de l'absence d'obstruction des voies aériennes, surveillance des fonctions cardiovasculaires, et mesures symptomatiques et de soutien générales. L'administration précoce de charbon activé peut retarder l'absorption de la sibutramine. Un lavage gastrique peut également avoir un effet bénéfique. L'utilisation prudente de bêta-bloquants peut être indiquée en cas d'augmentation de la pression artérielle ou de tachycardie.

Un certain nombre de cas de surdosage ont été signalés (y compris par ingestion accidentelle chez des enfants aussi jeunes que 18 mois), avec des doses allant jusqu'à 500 mg de chlorhydrate de sibutramine monohydraté. Une fréquence cardiaque de 160 battements/minute a été observée chez un patient qui avait pris 500 mg de chlorhydrate de sibutramine monohydraté. A l'exception d'un seul cas d'intoxication plurimédicamenteuse associée à l'ingestion d'alcool (avec décès du patient probablement par fausse route), il n'y a jamais eu de complications et tous les sujets ont guéri sans séquelle.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agent anti-obésité code ATC A08A A10.

La sibutramine agit essentiellement par l'intermédiaire de ses métabolites actifs, une amine secondaire (métabolite 1) et une amine primaire (métabolite 2) qui inhibent la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) et de la dopamine. Dans le tissu cérébral humain, les métabolites 1 et 2 sont environ 3 fois plus puissants en tant qu' inhibiteurs *in vitro* de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine que de la dopamine. Des échantillons plasmatiques prélevés chez des volontaires traités par la sibutramine ont montré une inhibition significative de la recapture de la noradrénaline (73%) et de la sérotonine (54%) mais aucune inhibition significative sur la recapture de la dopamine (16%). La sibutramine et ses métabolites n'entraînent pas de libération de monoamine, ni d'inhibition de la monoamine oxydase. Ils sont dénués d'affinité pour de nombreux récepteurs, de neurotransmetteurs notamment les récepteurs sérotoninergiques (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-

HT<sub>2c</sub>), adrénergiques ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ), dopaminergiques (D<sub>1</sub>-like, D<sub>2</sub>-like), muscariniques, histaminergiques (H<sub>1</sub>) et les récepteurs des benzodiazépines et du NMDA.

Dans les études chez les rats normopondéraux en période de croissance et chez les rats obèses, la sibutramine réduit la prise de poids. Ceci s'explique par son effet sur la prise alimentaire (c'est-à-dire une stimulation de la satiété) mais l'augmentation de la thermogenèse contribue également à la perte de poids. Ces effets résultent de l'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

Lors d'études cliniques, il a été démontré que *<Nom de fantaisie>* agissait sur la perte de poids en stimulant la satiété. Des données montrent également que *<Nom de fantaisie>* possède un effet thermogénique en limitant la diminution du métabolisme de base qui survient lors de la perte de poids. La perte de poids induite par *<Nom de fantaisie>* s'accompagne d'une amélioration des taux sériques des lipides chez les patients atteints de dyslipidémie et du profil glycémique chez les diabétiques de type 2.

Chez les patients obèses présentant un diabète de type 2, la perte de poids avec la sibutramine a été associée à des réductions moyennes de 0,6 % (unité) de l'HbA<sub>1c</sub>. De même, chez les patients obèses présentant une dyslipidémie, la perte de poids a été associée à des augmentations du HDL-cholestérol de 12 à 22 % et des réductions des triglycérides de 9 à 21 %.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La sibutramine est bien absorbée et subit un effet de premier passage hépatique important. Après une prise orale unique de 20 mg de chlorhydrate de sibutramine monohydraté, les pics plasmatiques ( $C_{max}$ ) sont atteints au bout de 1,2 heure. La demi-vie de la molécule mère est de 1,1 heure. Les métabolites 1 et 2, pharmacologiquement actifs, atteignent leur concentration maximale ( $C_{max}$ ) au bout de 3 heures ; leur demi-vie d'élimination est respectivement de 14 et 16 heures. La linéarité de la cinétique a été montrée pour des doses allant de 10 à 30 mg, sans modification dose-dépendante des demi-vies d'élimination, mais avec une augmentation des concentrations plasmatiques proportionnelle à la dose. Après administrations répétées, les concentrations à l'état d'équilibre des métabolites 1 et 2 sont atteintes en 4 jours, avec une accumulation par un facteur d'environ 2. La pharmacocinétique de la sibutramine et de ses métabolites est la même chez le sujet obèse et chez le sujet normopondéral. Au vu des données relativement limitées disponibles à ce jour, aucune différence cliniquement notable n'a pu être mise en évidence entre les sexes sur le plan de la pharmacocinétique. Chez les sujets sains âgés (âge moyen 70 ans), le profil pharmacocinétique est similaire à celui observé chez les sujets sains jeunes. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée, une augmentation de 24% de la biodisponibilité des métabolites actifs a été mise en évidence après prise unique de sibutramine. Le taux de liaison de la sibutramine et de ses métabolites 1 et 2 aux protéines plasmatiques est respectivement d'environ 97%, 94% et 94%. Le métabolisme hépatique constitue la principale voie d'élimination de la sibutramine et de ses métabolites actifs 1 et 2. Les autres métabolites (inactifs) sont excrétés essentiellement dans les urines, avec un rapport urines/fèces de 10/1.

Des études effectuées *in vitro* sur des microsomes hépatiques ont montré que la CYP3A4 est la principale iso-enzyme du cytochrome P450 responsable du métabolisme de la sibutramine. *In vitro*, il n'a pas été trouvé d'affinité pour la CYP2D6, une enzyme de faible capacité qui intervient dans les interactions pharmacocinétiques de divers médicaments. D'autres études effectuées *in vitro* ont révélé que la sibutramine n'a pas d'effet significatif sur l'activité des principales iso-enzymes du P450, y compris la CYP3A4. Il a été montré, *in vitro*, que les iso-enzymes du cytochrome P450 impliquées dans le métabolisme ultérieur du métabolite 2 sont la CYP3A4 et la CYP2C9. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible à l'heure actuelle, il est probable que la CYP3A4 soit également impliquée dans le métabolisme ultérieur du métabolite 1.

### **5.3 Données de sécurité précliniques**

La toxicité de la sibutramine observée chez l'animal de laboratoire après l'administration de doses uniques résultait généralement d'une exagération des effets pharmacodynamiques. Un traitement plus prolongé n'a induit que de légères altérations anatomopathologiques et des phénomènes mineurs ou propres à l'espèce considérée. En conséquence, ces observations ne risquent guère d'être préoccupantes en cas d'utilisation clinique adéquate de la sibutramine. Les études sur la reproduction ont été menées chez le lapin et le rat. Chez le lapin, une étude a montré une incidence légèrement plus élevée d'anomalies cardiovasculaires parmi les foetus des groupes traités par rapport au groupe témoin, tandis qu'une autre étude a révélé une incidence plus faible que chez les témoins. En outre, dans la deuxième étude, contrairement à la première, le groupe traité comportait légèrement plus de foetus présentant deux anomalies mineures (petite connexion ossifiée en forme de fil entre le maxillaire et l'os malaire et de très légères différences entre la distance de la naissance de certaines petites artères par rapport à l'arc de l'aorte). La pertinence de ces observations pour l'espèce humaine n'est pas connue. L'utilisation de la sibutramine chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet d'études. Des tests approfondis de toxicité génétique n'ont montré aucun signe de mutagénicité induit par la sibutramine. Des études menées chez des rongeurs ont montré que la sibutramine n'a pas de potentiel carcinogène extrapolable à l'homme.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*A compléter si besoin*

### **6.2 Incompatibilités**

*A compléter si besoin*

### **6.3 Durée de conservation**

*A compléter si besoin*

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

*A compléter si besoin*

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

*A compléter si besoin*

### **6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation**

*A compléter si besoin*

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

*A compléter si besoin*

## **8. PRESENTATION ET NUMERO(S) D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

*A compléter si besoin*

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE  
L'AUTORISATION**

*A compléter si besoin*

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

*A compléter si besoin*