

ALLEGATO III

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NB: Questo SPC e' quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 31) per prodotti medicinali contenenti sibutramina. Il testo era quello valido all'epoca.

Esso non e' successivamente mantenuto od aggiornato da parte dell'EMEA, e potrebbe percio' non rappresentare il testo attuale.

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

<Nome di fantasia>

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula di <Nome di fantasia> 10 mg contiene 10 mg di sibutramina cloridrato monoidrato (equivalente a 8,37 mg di sibutramina).

Una capsula di <Nome di fantasia> 15 mg contiene 15 mg di sibutramina cloridrato monoidrato (equivalente a 12,55 mg di sibutramina).

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1 (Elenco degli eccipienti)

3 FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida, capsula (*Completare in modo appropriato*)

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

<Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg è indicato quale terapia integrativa nell'ambito di un programma per la riduzione e il controllo del peso corporeo, in:

- pazienti con obesità e con indice di massa corporea (BMI) pari o superiore a 30 kg/m²
- pazienti in sovrappeso con BMI pari o superiore a 27 kg/m², in associazione ad altri fattori di rischio correlati all'obesità, quali diabete di tipo II o dislipidemia.

Nota:

<Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg può essere prescritto esclusivamente a pazienti che non hanno risposto adeguatamente ad un appropriato regime dietetico per la riduzione del peso corporeo, ossia a pazienti che hanno difficoltà a raggiungere o mantenere una perdita di peso > 5% in 3 mesi.

Il trattamento con <Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg deve essere inquadrato solo come parte integrante di un programma terapeutico a lungo termine mirato alla riduzione del peso corporeo, sotto il controllo di un medico con esperienza nel trattamento dell'obesità. Un corretto approccio al trattamento dell'obesità dovrebbe comprendere sia modificazioni delle abitudini alimentari e comportamentali, sia un aumento dell'attività fisica. Questo approccio terapeutico integrato è essenziale per un cambiamento duraturo delle abitudini alimentari e dello stile di vita, condizione fondamentale per poter mantenere a lungo termine la riduzione ponderale ottenuta, una volta terminato il trattamento con <Nome di fantasia>. I pazienti dovrebbero modificare il loro stile di vita mentre sono in trattamento con <Nome di fantasia> in modo tale da riuscire a mantenere il loro peso anche dopo l'interruzione del trattamento farmacologico. I pazienti dovrebbero essere informati del fatto che, se non si attengono a tali indicazioni, possono riacquistare peso. Anche dopo l'interruzione del trattamento con <Nome di fantasia>, è auspicabile un monitoraggio continuo del paziente da parte del medico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: La dose iniziale è di 1 capsula di <Nome di fantasia> 10 mg una volta al giorno, al mattino; la capsula va ingerita intera con una quantità sufficiente di liquido (ad esempio un bicchiere d'acqua), in presenza o meno di cibo.

Nei pazienti che non rispondono adeguatamente a <Nome di fantasia> 10 mg (indicativamente una riduzione ponderale inferiore a 2 kg dopo 4 settimane di trattamento), la dose può essere aumentata ad 1 capsula di <Nome di fantasia> 15 mg una volta al giorno, a condizione che <Nome di fantasia> 10 mg sia stato ben tollerato.

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non hanno risposto in modo adeguato a <Nome di fantasia> 15 mg (indicativamente una riduzione ponderale inferiore a 2 kg dopo 4 settimane di trattamento). I pazienti non-responder sono esposti ad un rischio maggiore di effetti indesiderati (vedi paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

Durata del trattamento:

Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che non hanno risposto adeguatamente alla terapia, ossia nei casi in cui il calo ponderale si stabilizza ad un valore inferiore al 5% del loro peso corporeo iniziale oppure nei casi in cui il calo ponderale ottenuto dopo 3 mesi dall'inizio del trattamento sia stato inferiore al 5% del peso iniziale.

Non si deve proseguire con il trattamento nei pazienti che, dopo aver già ottenuto una riduzione del peso, riacquistino 3 o più Kg.

In pazienti con condizioni patologiche associate, si raccomanda di continuare il trattamento con <Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg solo se può essere dimostrato che il calo ponderale indotto è associato ad altri benefici clinici, quali il miglioramento del profilo lipidico nei pazienti con dislipidemia o il controllo glicemico del diabete di tipo 2.

<Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg deve essere somministrato solo per periodi fino ad un anno. I dati per un uso superiore ad un anno sono limitati.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota a sibutramina cloridrato monoidrato o ad un altro componente del prodotto.
- Obesità da cause organiche
- Storia di disturbi maggiori del comportamento alimentare
- Malattie psichiatriche. Sibutramina ha dimostrato una potenziale attività antidepressiva negli studi animali e, pertanto, non si può escludere che sibutramina possa indurre un episodio maniacale in pazienti bipolari.
- Sindrome di Gilles de la Tourette
- Uso concomitante, o eventuale uso nelle due settimane precedenti, di inibitori delle monoaminossidasi o altri farmaci ad azione centrale per il trattamento di disturbi psichiatrici (ad esempio antidepressivi ed antipsicotici) o per la riduzione del peso corporeo o triptofano per disturbi del sonno.
- Anamnesi di coronaropatia, insufficienza cardiaca congestizia, tachicardia, arteriopatia oclusiva, aritmia o patologie cerebrovascolari (ictus o TIA)

- Ipertensione non adeguatamente controllata (> 145/90 mmHg; vedi paragrafo 4.4 “Speciali avvertenze e precauzioni per l’uso”)
- Ipertiroidismo
- Insufficienza epatica grave
- Insufficienza renale grave
- Ipertrofia prostatica benigna con ritenzione urinaria
- Feocromocitoma
- Glaucoma ad angolo stretto
- Storia di abuso di droghe, farmaci o alcool
- Gravidanza o allattamento (vedi paragrafo 4.6 “Gravidanza e allattamento”)
- Bambini e giovani di età inferiore ai 18 anni, in quanto non sono disponibili sufficienti dati al riguardo
- Pazienti di età superiore ai 65 anni, in quanto non sono disponibili sufficienti dati al riguardo

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l’uso

Avvertenze:

In tutti i pazienti in terapia con *<Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg*, è opportuno monitorare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca, poiché sibutramina ha causato in alcuni pazienti aumenti della pressione arteriosa clinicamente rilevanti. Nel corso dei primi tre mesi di trattamento, tali parametri dovrebbero essere controllati ogni 2 settimane; tra il quarto ed il sesto mese dovrebbero essere controllati una volta al mese ed, in seguito, regolarmente ad intervalli di tre mesi al massimo. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti nei quali si sia verificato un aumento, in due visite successive, della frequenza cardiaca a riposo ≥ 10 bpm o della pressione sistolica/diastolica ≥ 10 mmHg. Nei pazienti ipertesi con pressione arteriosa adeguatamente controllata, se la pressione arteriosa supera il valore di 145/90 mmHg in due misurazioni consecutive, il trattamento deve essere interrotto (vedi paragrafo 4.8 “Effetti indesiderati, alterazioni a carico del sistema cardiovascolare”). Nei pazienti con sindrome da apnea nel sonno deve essere usata particolare attenzione nel monitoraggio della pressione arteriosa.

- Sebbene sibutramina non sia stata correlata ad ipertensione polmonare primitiva, come considerazione generale riguardante i farmaci contro l’obesità, è importante che nel corso dei controlli periodici si presti attenzione all’eventuale insorgere di sintomi quali dispnea progressiva, dolore toracico ed edema alle caviglie. Nell’eventualità che tali sintomi si presentassero, è opportuno consigliare al paziente di consultare immediatamente il medico.
- *<Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg* deve essere somministrato con cautela nei pazienti con epilessia.
- In pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata trattati con sibutramina, è stato osservato un aumento dei livelli plasmatici del farmaco. Sebbene non siano stati riportati eventi avversi, in questi pazienti *<Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg* deve essere usato con cautela.

- Sebbene attraverso l'emuntorio renale vengano eliminati solo metaboliti inattivi, <Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg deve essere somministrato con cautela nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata.
- <Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg deve essere utilizzato con cautela nei pazienti con storia familiare di tic motori o verbali.
- Le donne in età fertile, in corso di trattamento con <Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg, dovrebbero impiegare adeguati metodi anticoncezionali.
- Con i farmaci che agiscono sul SNC, esiste la possibilità di abuso. Tuttavia, i dati clinici disponibili non hanno mostrato alcuna evidenza di abuso con sibutramina.
- Esistono opinioni generali secondo cui certi farmaci anti-obesità sono associati ad un aumento del rischio di valvulopatia cardiaca. Tuttavia, i dati clinici non mostrano alcuna evidenza di una aumentata incidenza in seguito all'impiego di sibutramina.
- Il farmaco è controindicato nei pazienti con storia di disturbi maggiori del comportamento alimentare quali anoressia nervosa e bulimia nervosa. Non sono disponibili dati con sibutramina nel trattamento di pazienti con disturbo di alimentazione frenetica (compulsiva).
- Sibutramina deve essere usata con cautela nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto ed in quelli a rischio di pressione endoculare elevata, ad esempio per storia familiare.
- Come avviene con altre sostanze che inibiscono il "reuptake" della serotonina, nei pazienti trattati con sibutramina si potrebbe verificare un aumentato rischio di sanguinamento. La Sibutramina deve essere utilizzata con cautela nei soggetti con predisposizione ad eventi emorragici ed in coloro che stanno assumendo in concomitanza farmaci con un effetto noto sull'emostasi e sulla funzione piastrinica.
- In pazienti in trattamento con sibutramina, sono stati raramente osservati casi di depressione, ideazione suicida e suicidio. E' pertanto richiesta particolare attenzione nei pazienti con storia di depressione. Se compaiono segni o sintomi di depressione durante il trattamento con sibutramina, deve essere presa in considerazione la sospensione del farmaco e l'inizio di un trattamento appropriato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sibutramina ed i suoi metaboliti attivi sono eliminati per via metabolica epatica; l'enzima principalmente coinvolto è il CYP3A4; possono inoltre contribuire gli enzimi CYP2C9 e CYP1A2. Deve essere usata cautela nel somministrare <Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg in associazione a farmaci che interagiscono con l'attività dell'enzima CYP3A4 (vedi paragrafo 5.2 "Proprietà farmacocinetiche"). Tra gli agenti inibitori del CYP3A4 sono inclusi ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina, claritromicina, troleandomicina e ciclosporina. In uno studio di interazione, la somministrazione concomitante di ketoconazolo o di eritromicina con sibutramina ha causato un aumento delle concentrazioni plasmatiche (AUC) dei metaboliti attivi di sibutramina (23% o 10% rispettivamente). La frequenza cardiaca media è aumentata fino a 2,5 battiti al minuto in più rispetto al gruppo trattato solamente con sibutramina.

Rifampicina, fenitoina, carbamazepina, fenobarbitale e desametasone stimolano l'attività dell'enzima CYP3A4 e possono quindi accelerare il metabolismo della sibutramina, anche se questo non è stato studiato a livello sperimentale.

L'uso concomitante di più farmaci, ognuno dei quali aumenti i livelli plasmatici di serotonina a livello cerebrale, può dare origine a gravi interazioni. Questo fenomeno viene denominato "sindrome da serotonina" e si può presentare, in rari casi, in seguito all'uso concomitante di un inibitore selettivo del

“reuptake” di serotonina [ISRS] in associazione a certi farmaci contro l’emicrania (come sumatriptano, diidroergotamina), o in associazione a certi oppioidi (come pentazocina, petidina, fentanile, destrometorfano), oppure nel caso in cui due ISRS vengano somministrati contemporaneamente.

Dato che sibutramina inibisce il “reuptake” di serotonina (tra gli altri effetti), <Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg non deve essere somministrato in associazione ad altri farmaci che aumentino anch’essi il livello di serotonina.

L’uso concomitante di <Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg con altri farmaci che possono indurre un aumento della pressione arteriosa o della frequenza cardiaca non è stato valutato in maniera sistematica. A questa classe appartengono alcuni agenti per il trattamento della tosse, del raffreddore e delle allergie (ad esempio efedrina e pseudoefedrina) ed alcuni decongestionanti (ad esempio xilometazolina). Va usata cautela nel prescrivere <Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg a pazienti che utilizzano questi medicinali.

<Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg non modifica l'efficacia degli anticoncezionali orali.

A dosi singole, sibutramina, somministrata in associazione ad alcool, non ha causato ulteriori alterazioni delle abilità cognitive e psicomotorie. Tuttavia, in linea generale, il consumo di alcool non è compatibile con le misure dietetiche raccomandate.

Non sono disponibili dati sull’uso concomitante di <Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg con orlistat.

Devono trascorrere due settimane tra l’interruzione del trattamento con sibutramina e l’inizio del trattamento con inibitori delle monoaminossidasi.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Uso durante la gravidanza: Sibutramina non deve essere usata durante la gravidanza. Si considera generalmente inappropriato l’uso di farmaci per la riduzione del peso corporeo durante la gravidanza, quindi le donne potenzialmente fertili dovrebbero usare un adeguato metodo anticoncezionale mentre assumono sibutramina e informare il proprio medico se si trovano in stato di gravidanza o intendono intraprendere una gravidanza durante la terapia. Non sono stati condotti studi controllati con <Nome di fantasia> nelle donne in gravidanza. Studi condotti nel coniglio hanno mostrato effetti sulla riproduzione a dosaggi tossici per la madre (vedi paragrafo 5.3 “Dati preclinici di sicurezza”). Non è noto se vi sia un’attinenza di questi risultati con la specie umana.

Uso durante l'allattamento: non è noto se sibutramina venga secreta nel latte materno e, pertanto, la somministrazione di <Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg durante l'allattamento è controindicata.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Sebbene nei volontari sani la sibutramina non abbia causato alcuna alterazione delle abilità cognitive o psicomotorie, qualsiasi farmaco ad azione centrale può alterare le capacità di giudizio, di pensiero o motorie. Pertanto, è opportuno avvertire il paziente che, in corso di trattamento con <Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg, la capacità di guidare un veicolo, di utilizzare macchinari o di lavorare in condizioni potenzialmente pericolose può risultare ridotta.

4.8 Effetti indesiderati

La maggior parte degli effetti collaterali si sono verificati all'inizio del trattamento (durante le prime 4 settimane). La loro gravità e frequenza sono diminuite nel tempo. In generale non sono stati gravi, non hanno comportato l'interruzione del trattamento e sono risultati reversibili.

Gli effetti collaterali osservati negli studi clinici di fase II/III vengono riportati qui di seguito, suddivisi per apparato/sistema (molto frequente >1/10, frequente ≤1/10 e >1/100):

Apparato / Sistema	Incidenza	Effetti indesiderati
Sistema cardiovascolare (vedi informazioni dettagliate di seguito)	Frequente	Tachicardia Palpitazioni Aumento della pressione arteriosa / ipertensione Vasodilatazione (arrossamento con sensazione di calore)
Apparato gastrointestinale	Molto frequente	Stipsi
	Frequente	Nausea Aggravamento delle emorroidi
Sistema nervoso centrale	Molto frequente	Secchezza delle fauci Insonnia
	Frequente	Leggero stordimento Parestesia Cefalea Ansia
Cute	Frequente	Sudorazione
Organi sensoriali	Frequente	Alterazione del gusto

Sistema cardiovascolare

E' stato osservato un aumento medio di 2-3 mmHg della pressione sistolica e diastolica a riposo ed un incremento medio della frequenza cardiaca di 3-7 battiti al minuto. Non si può escludere che, in casi isolati, si possano verificare incrementi della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca superiori a quelli indicati.

Un eventuale aumento clinicamente rilevante della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca tende a verificarsi nella fase iniziale del trattamento (nelle prime 4-12 settimane). In questi casi il trattamento deve essere interrotto (vedi paragrafo 4.4. "Speciali avvertenze e speciali precauzioni per l'uso").

Per quanto riguarda l'uso di <Nome di fantasia> 10 mg / 15 mg in pazienti con ipertensione arteriosa, si faccia riferimento al paragrafo 4.3. "Controindicazioni" e 4.4. "Speciali avvertenze e speciali precauzioni per l'uso".

Eventi avversi clinicamente significativi osservati nel corso di studi clinici o di farmacovigilanza postmarketing sono riportati di seguito, organizzati secondo sistemi corporei:

Alterazioni del sistema emolinfatico:

Trombocitopenia, porpora di Henoch-Schönlein.

Alterazioni del sistema immunitario:

Sono state osservate reazioni da ipersensibilizzazione allergica, che vanno da lievi eruzioni cutanee ed orticaria all'angioedema ed anafilassi.

Alterazioni psichiatriche:

Depressione in pazienti con o senza una precedente per storia di depressione (vedere paragrafo 4.4.).

Alterazioni del sistema nervoso:

Convulsioni.

Alterazioni del sistema visivo:

Visione offuscata.

Alterazioni gastrointestinali:

Diarrea, vomito.

Alterazioni dei tessuti cutanei e sottocutanei:

Rash, orticaria.

Alterazioni renali ed urinarie:

Nefrite interstiziale acuta, glomerulonefrite mesangiocapillare, ritenzione urinaria.

Alterazioni dell'apparato riproduttivo e della ghiandola mammaria:

Orgasmo/eiaculazione anomali, impotenza, anomalie del ciclo mestruale.

Laboratorio:

Aumento reversibili degli enzimi epatici.

Altro:

Raramente sono stati osservati sintomi da sospensione quali cefalea ed aumento dell'appetito. Non esiste alcuna evidenza di sindrome da sospensione del trattamento o da astinenza, nè di variazione d'umore in seguito all'interruzione della terapia.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza sul sovradosaggio di sibutramina è limitata. Non esistono specifiche misure terapeutiche da raccomandarsi nè un antidoto specifico. Il trattamento consiste nell'adottare le misure generali indicate nella gestione di casi di sovradosaggio, ossia assicurare la pervietà delle vie respiratorie, monitorare le funzioni cardiovascolari, nonché misure generali sintomatiche e di supporto. La somministrazione precoce di carbone vegetale attivo può ritardare l'assorbimento della sibutramina. Può inoltre risultare utile una lavanda gastrica. Nei pazienti con pressione arteriosa elevata o con tachicardia può essere indicato l'impiego prudente di beta-bloccanti.

Nell'uomo sono stati riportati episodi isolati di sovradosaggio (inclusa l'ingestione accidentale da bambini di circa 18 mesi), in cui erano stati ingeriti fino a 500 mg di sibutramina cloridrato monoidrato. In un paziente che aveva assunto 500 mg di sibutramina cloridrato monoidrato è stata osservata una frequenza cardiaca di 160 battiti al minuto. Fatta eccezione per un singolo caso di intossicazione multipla da farmaci con alcool (in cui il paziente è deceduto, probabilmente per inalazione del vomito), non si sono verificate complicazioni ed i soggetti hanno raggiunto un recupero completo.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci antiobesità, codice ATC: A08AA10.

Sibutramina produce i suoi effetti terapeutici prevalentemente attraverso i suoi ammino metaboliti attivi primari e secondari (metabolita 1 e metabolita 2) che inibiscono il "reuptake" di noradrenalina, serotonina (5-idrossitriptamina; 5-HT) e dopamina. Nel tessuto cerebrale umano, i metaboliti 1 e 2 sono circa 3 volte più potenti in vitro come inibitori del reuptake di noradrenalina e serotonina che del reuptake di dopamina. I campioni di plasma prelevati da volontari trattati con sibutramina hanno mostrato una significativa inibizione del reuptake sia di noradrenalina (73%) che di serotonina (54%) mentre una inibizione non significativa del reuptake di dopamina (16%). Sibutramina e i suoi metaboliti non stimolano il rilascio delle monoammine, nè inibiscono le monoammino-ossidasi. Essi non possiedono alcuna affinità per una vasta gamma di recettori per i neurotrasmettitori, inclusi serotonergici (5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), adrenergici (β_1 , β_2 , β_3 , α_1 , α_2), dopaminergici (D₁, D₂), muscarinici, istaminergici (H₁), recettori per le benzodiazepine e NMDA.

In modelli animali in cui si utilizzavano ratti normopeso e ratti obesi, sibutramina ha indotto una riduzione dell'accrescimento ponderale. Sembra che ciò sia da attribuirsi all'effetto di sibutramina sull'assunzione di cibo, ossia ad un aumento del senso di sazietà; tuttavia è probabile che alla perdita di

peso contribuisca anche un incremento della termogenesi. Come è stato dimostrato, tali meccanismi d'azione vengono mediati attraverso l'inibizione del "reuptake" di serotonina e di noradrenalina.

Negli studi clinici, <Nome di fantasia> ha dimostrato di produrre una perdita di peso grazie ad un aumento del senso di sazietà. Sono inoltre disponibili dati che dimostrano un effetto termogenico di <Nome di fantasia> che si esplica attraverso un'attenuazione della normale riduzione del metabolismo a riposo durante la perdita di peso. Il calo ponderale indotto da <Nome di fantasia> è accompagnato da modificazioni favorevoli dei lipidi sierici e del controllo glicemico rispettivamente nei pazienti con dislipidemia e diabete di tipo 2.

Nei pazienti obesi con diabete mellito di tipo 2 la perdita di peso è stata associata ad una riduzione dello 0,6% (unità) della HbA_{1c}. Analogamente, nei pazienti obesi con dislipidemia, la perdita di peso è stata associata ad aumenti del colesterolo HDL del 12-22% e riduzioni dei trigliceridi del 9-21%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Sibutramina è bene assorbita e sottoposta ad ampio processo metabolico di primo passaggio. Dopo somministrazione di una singola dose orale di 20 mg di sibutramina cloridrato monoidrato, il picco plasmatico (C_{max}) è stato raggiunto in 1,2 ore. L'emivita del composto originario è di 1,1 ore. Il C_{max} dei metaboliti farmacologicamente attivi 1 e 2 viene raggiunto in tre ore con emivita di eliminazione rispettivamente di 14 e 16 ore. Per dosaggi compresi tra 10 e 30 mg, è stata dimostrata una cinetica lineare: i tempi di emivita di eliminazione non variano in funzione della dose somministrata, mentre le concentrazioni plasmatiche aumentano in maniera proporzionale alla dose. Con dosi ripetute, lo steady-state dei metaboliti 1 e 2 viene raggiunto entro 4 giorni, con una concentrazione circa raddoppiata. Le proprietà farmacocinetiche di sibutramina e dei suoi metaboliti si sono rivelate simili negli obesi e nei soggetti normopeso. I dati disponibili fino ad oggi, sebbene limitati, non hanno evidenziato differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica del sesso maschile rispetto al sesso femminile. Il profilo farmacocinetico osservato in soggetti anziani sani (età media 70 anni) è simile a quello rilevato nei soggetti giovani sani. In soggetti con insufficienza epatica moderata, si è osservato che, in seguito alla somministrazione di una dose singola di sibutramina, la biodisponibilità dei metaboliti attivi è maggiore del 24%. Il legame alle proteine plasmatiche di sibutramina e dei suoi metaboliti 1 e 2 risulta essere rispettivamente di circa il 97%, il 94% e il 94%. Il metabolismo epatico è la principale via di eliminazione di sibutramina e dei suoi metaboliti attivi 1 e 2. Altri metaboliti (inattivi) vengono eliminati principalmente attraverso le urine, con un rapporto urine:feci di 10:1.

Studi condotti *in vitro* su microsomi epatici suggeriscono che il CYP3A4 sia l'isoenzima del citocromo P450 maggiormente responsabile del metabolismo di sibutramina. Sempre dati *in vitro* escludono un'affinità per il CYP2D6, un enzima a bassa capacità coinvolto in interazioni farmacocinetiche con diversi farmaci. Ulteriori studi *in vitro* rivelano che la sibutramina non esercita alcun effetto significativo sull'attività dei maggiori isoenzimi P450, tra cui anche il CYP3A4. È stato dimostrato (*in vitro*) che gli enzimi CYP450 coinvolti nell'ulteriore metabolismo del metabolita 2 sono CYP3A4 e CYP2C9. Sebbene al momento non ci siano dati a riguardo, è probabile che l'enzima CYP3A4 sia coinvolto anche nell'ulteriore metabolismo del metabolita 1.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità di sibutramina, osservata dopo somministrazione singola in studi sperimentali condotti negli animali, è stata in linea generale il risultato di effetti farmacodinamici esasperati. Il trattamento a lungo termine è stato invece associato solamente a lievi variazioni patologiche e ad alterazioni secondarie o specie-correlate. Di conseguenza, è improbabile che tali effetti possano destare preoccupazione nel caso di un corretto impiego clinico di sibutramina. Sono stati condotti studi di riproduzione nel ratto e nel coniglio. Uno studio condotto nel coniglio ha dimostrato un'incidenza leggermente superiore di anomalie cardiovascolari fetali nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo, mentre un secondo studio ha dimostrato un'incidenza inferiore rispetto al gruppo di controllo. Inoltre, in quest'ultimo studio, a differenza del primo, nel gruppo di trattamento si è avuto un numero leggermente superiore di feti con due anomalie minori (una sottilissima ossificazione tra l'osso mascellare e zigomatico, e minime differenze nella spaziatura delle radici di alcune piccole

arterie dall'arco aortico). Non è noto se vi sia un'attinenza di questi risultati con la specie umana. L'uso della sibutramina nelle donne in gravidanza non è stato sperimentato. In un esteso programma di test sulla tossicità a livello genetico, non è stato evidenziato alcun effetto mutageno indotto da sibutramina. Studi nei roditori hanno dimostrato che sibutramina non ha alcun potenziale cancerogenico di rilevanza per l'uomo.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Completare in modo appropriato

6.2 Incompatibilità

Completare in modo appropriato

6.3 Periodo di validità

Completare in modo appropriato

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Completare in modo appropriato

6.5 Natura e contenuto della confezione

Completare in modo appropriato

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Completare in modo appropriato

7 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Completare in modo appropriato

8 NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Completare in modo appropriato

9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Completare in modo appropriato

10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Completare in modo appropriato