

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Reductil 10 mg trde kapsule

Reductil 15 mg trde kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Reductil 10 mg trde kapsule:

1 trda kapsula vsebuje 10 mg sibutraminijevega klorida monohidrata, kar ustreza 8,37 mg sibutramina.

Pomožne snovi: 1 trda kapsula zdravila Reductil vsebuje 212 mg laktoze monohidrata, kar ustreza 201,4 mg laktoze.

Reductil 15 mg trde kapsule:

1 trda kapsula vsebuje 15 mg sibutraminijevega klorida monohidrata, kar ustreza 12,55 mg sibutramina.

Pomožne snovi: 1 trda kapsula zdravila Reductil vsebuje 207 mg laktoze monohidrata, kar ustreza 196,7 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Reductil 10 mg trde kapsule: trda kapsula z rumenim telesom kapsule, na katerem je odtisnjeno "10", in temno modrim pokrovčkom kapsule, na katerem je odtisnjeno "Reductil".

Reductil 15 mg trde kapsule: trda kapsula z belim telesom kapsule, na katerem je odtisnjeno "15", in temno modrim pokrovčkom kapsule, na katerem je odtisnjeno "Reductil".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Reductil je indicirano kot podporno zdravljenje v programu za obvladovanje telesne mase pri:

- bolnikov s prehransko pogojeno debelostjo in indeksom telesne mase (ITM) 30 kg/m^2 ali več,

- bolnikov s prehransko pogojeno čezmerno telesno maso in ITM 27 kg/m² ali več, ki imajo še druge z debelostjo povezane dejavnike tveganja, npr. diabetes tipa 2 ali dislipidemijo.

Opomba:

Zdravilo Reductil se sme predpisati le bolnikom, ki se ne odzovejo ustrezno samo na primeren shujševalni režim, tj. bolnikom, ki v 3 mesecih težko dosežejo ali ohranijo > 5% zmanjšanje telesne mase.

Zdravljenje z zdravilom Reductil mora biti le del dolgotrajnega integriranega terapijskega programa za zmanjšanje telesne mase pod vodstvom zdravnika, izkušenega v zdravljenju debelosti. Primeren terapijski program za obvladovanje debelosti mora obsegati prilagoditve prehrane in vedènja ter večjo telesno dejavnost. Takšen integriran program je ključen za trajno spremembo prehranskih navad in vedènja, ki je temeljna za dolgotrajno ohranitev dosežene nižje telesne mase po koncu uporabe zdravila Reductil. Da zmorejo bolniki po koncu zdravljenja z zdravilom ohraniti doseženo telesno maso, morajo med jemanjem zdravila Reductil spremeniti svoj življenjski slog. Povedati jim je treba, da se lahko v nasprotnem primeru znova zredijo. Bolnik naj bi ostal pod stalnim zdravniškim nadzorstvom tudi po koncu uporabe zdravila Reductil.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli: Začetni odmerek je 1 kapsula zdravila Reductil 10 mg trde kapsule. Pogoltniti jo je treba celo, enkrat na dan zjutraj in z nekaj tekočine (npr. s kozarcem vode). Kapsulo se lahko vzame s hrano ali brez nje.

Bolnikom, ki se na zdravilo Reductil 10 mg trde kapsule ne odzovejo ustrezno (neustrezen odziv je opredeljen kot izguba manj kot 2 kg po štirih tednih zdravljenja), je mogoče odmerek zvečati na 1 kapsulo zdravila Reductil 15 mg trde kapsule enkrat na dan, če so zdravilo Reductil 10 mg trde kapsule dobro prenašali.

Pri bolnikih, ki se na zdravilo Reductil 15 mg trde kapsule ne odzovejo ustrezno (kar je opredeljeno kot izguba manj kot 2 kg po štirih tednih zdravljenja), je treba zdravljenje prekiniti. Pri neodzivnih bolnikih obstaja večje tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4.8).

Trajanje zdravljenja:

Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih, ki se ne odzovejo ustrezno, tj. se jim izguba telesne mase stabilizira pri manj kot 5% začetne telesne mase, ali v treh mesecih po začetku zdravljenja shujšajo za manj kot 5% začetne telesne mase. Zdravljenja se ne sme nadaljevati pri bolnikih, ki se po že doseženem zmanjšanju telesne mase zredijo za 3 kg ali več.

Pri bolnikih s spremljajočimi komorbidnimi stanji naj bi zdravljenje z zdravilom Reductil 10 mg/15 mg trde kapsule nadaljevali le, če je mogoče pokazati, da doseženo zmanjšanje telesne mase še drugače klinično koristi, npr. z izboljšanjem profila lipidov pri bolnikih z dislipidemijo ali urejenosti glukoze pri diabetesu tipa 2.

Zdravilo Reductil se sme uporabljati največ eno leto. Podatki o več kot enoletni uporabi so omejeni.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.
- Organski vzroki debelosti.
- Anamneza pomembnih motenj hranjenja.
- Psihiatrične bolezni. Sibutramin je v študijah na živalih pokazal zmožnost za antidepresivno delovanje, zato pri bipolarnih bolnikih ni mogoče izključiti s sibutraminom izzvane manične epizode.
- Gilles de la Tourettov sindrom.
- Uporaba (sočasna ali v zadnjih dveh tednih) zaviralcev monoaminooksidaze ali drugih centralno delujočih zdravil zaradi psihiatričnih bolezni (npr. antidepresivov, antipsihotikov) ali za hujšanje ali triptofana proti motnjam spanja.
- Anamneza bolezni koronarnih arterij, kongestivnega srčnega popuščanja, tahikardije, okluzivne bolezni perifernih arterij, aritmij ali cerebrovaskularne bolezni (možganska kap ali TIA).
- Neustrezno urejena hipertenzija ($> 145/90$ mmHg, glejte poglavje 4.4).
- Hipertiroidizem.
- Huda okvara jeter.
- Huda okvara ledvic, bolniki s končno odpovedjo ledvic na dializi.
- Benigna hiperplazija prostate z zastojem urina.
- Feokromocitom.
- Glavkom z ozkim zakotjem.
- Anamneza zlorabe mamil, zdravil ali alkohola.
- Nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).
- Otroci in mladi odrasli do 18. leta starosti (zaradi pomanjkanja podatkov).
- Bolniki, starejši od 65 let (zaradi pomanjkanja podatkov).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Opozorila:

Vsem bolnikom, ki jemljejo zdravilo Reductil, je treba nadzorovati krvni tlak in srčno frekvenco, kajti pri nekaterih bolnikih je sibutramin povzročil klinično pomembno zvišanje krvnega tlaka. Prve tri mesece zdravljenja je treba ta parametra meriti na 2 tedna, od 4. do 6. meseca enkrat na mesec, pozneje pa redno in najmanj enkrat na tri mesece. Pri bolnikih, ki imajo na dveh zaporednih pregledih srčno frekvenco v mirovanju zvišano za ≥ 10 /minuto ali sistolični/diastolični krvni tlak ≥ 10 mmHg, je treba zdravljenje prekiniti. Če krvni tlak pri prej dobro urejenem hipertenzivnem bolniku na dveh zaporednih kontrolah preseže 145/90 mmHg, je treba zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.8). Krvni tlak je treba posebej natančno nadzirati pri bolnikih s sindromom apneje v spanju.

- Glede sočasne uporabe sibutramina in simpatikomimetikov glejte poglavje 4.5.
- Sibutramina ni spremljal pojav primarne pljučne hipertenzije. A zaradi splošne skrbi v zvezi z zdravili proti debelosti je treba med rednimi pregledi nameniti pozornost simptomom, kot so napredujoča dispneja, bolečine v prsih in otekanje gležnjev. Bolnikom je treba naročiti, naj se v primeru teh simptomov takoj posvetujejo z zdravnikom.
- Pri bolnikih z epilepsijo je treba sibutramin uporabljati previdno.
- Med ocenjevanjem sibutramina pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter so opažali povečanje koncentracije v plazmi. Čeprav niso zabeležili neželenih učinkov, je treba sibutramin pri teh bolnikih uporabljati previdno.

- Skozi ledvice se sicer izločajo le neaktivni presnovki, vendar je treba sibutramin pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic kljub temu uporabljati previdno.
- Sibutramin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z družinsko anamnezo motoričnih ali verbalnih tikov.
- Ženske v rodni dobi morajo med jemanjem sibutramina uporabljati ustrezno kontracepcijo.
- Pri zdravilih, ki delujejo na osrednje živčevje, obstaja nevarnost zlorabe, vendar klinični podatki pri sibutraminu niso odkrili zlorabe zdravila.
- Obstaja splošna skrb, da so določena zdravila proti debelosti povezana z večjim tveganjem za okvare srčnih zaklopk, vendar klinični podatki med uporabo sibutramina ne kažejo večje incidence teh okvar.
- Uporaba je kontraindicirana pri bolnikih z anamnezo pomembnih motenj hranjenja, npr. anoreksije nervoze ali bulimije nervoze. Podatkov o sibutraminu pri zdravljenju bolnikov s kompulzivno motnjo hranjenja ni.
- Sibutramin je treba previdno uporabljati pri bolnikih z glavkomom z odprtim zakotjem in bolnikih, ki jih ogroža zvišan očesni tlak (imajo npr. družinsko anamnezo).
- Tudi med jemanjem sibutramina obstaja možnost večjega tveganja za krvavitve (vključno z ginekološkimi, gastrointestinalnimi in drugimi kožnimi ali sluzničnimi krvavitvami), tako kot med uporabo drugih zdravil, ki zavirajo prevzem serotonina. Sibutramin je zato treba previdno uporabljati pri bolnikih, nagnjenih h krvavitvam, in bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila z vplivom na hemostazo ali delovanje trombocitov.
- Pri bolnikih, zdravljenih s sibutraminom, so redko opisani primeri depresije, samomorilnega razmišljanja in samomora. Pri bolnikih z anamnezo depresije je zato potrebna posebna pozornost. Če se med zdravljenjem s sibutraminom pojavijo znaki ali simptomi depresije, je treba razmisliti o prekinitvi sibutramina in začetku ustreznega zdravljenja.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Reductil:

Reductil 10 mg trde kapsule vsebujejo 212 mg laktoze monohidrat na odmerek (1 kapsula), kar ustreza 201,4 mg laktoze.

Reductil 15 mg trde kapsule vsebujejo 207 mg laktoze monohidrat na odmerek (1 kapsula), kar ustreza 196,7 mg laktoze.

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorbcijo glukoze/galaktoze, ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Sibutramin in njegova aktivna presnovka se eliminirajo s presnovo v jetrih. Glavni vpleteni encim je CYP3A4, prispevata pa lahko tudi CYP2C9 in CYP1A2. Previdnost je potrebna med hkratno uporabo sibutramina in zdravil, ki vplivajo na aktivnost CYP3A4 (glejte poglavje 5.2). Med zaviralce CYP3A4 spadajo ketokonazol, itraconazol, eritromicin, klaritromicin, troleandomicin in ciklosporin. V študiji interakcij je sočasna uporaba ketokonazola ali eritromicina s sibutraminom povečala plazemsko koncentracijo (AUC) aktivnih presnovkov sibutramina (s prvim za 23% in z

drugim za 10%). Povprečna srčna frekvenca se je povečala do 2,5 utripa na minuto bolj kot ob samem sibutraminu.

Rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital in deksametazon inducirajo encim CYP3A4 in lahko pospešijo presnovo sibutramina, čeprav to ni eksperimentalno raziskano.

Sočasna uporaba več zdravil, ki povečujejo raven serotonina v možganih, lahko povzroči resne interakcije. Pojav imenujemo serotoninški sindrom. V redkih primerih lahko nastane med sočasno uporabo selektivnih zaviralcev prevzema serotonina [SSRI] z določenimi zdravili proti migreni (npr. sumatriptanom, dihidroergotaminom) ali določenimi opioidi (npr. pentazocinom, petidinom, fentanilom, dekstrometorfanom), ali med sočasnim jemanjem dveh selektivnih SSRI.

Ker sibutramin (med drugimi učinki) zavira prevzem serotonina, se sibutramina ne sme uporabljati hkrati z drugimi zdravili, ki zvišujejo raven serotonina v možganih.

Sočasna uporaba sibutramina z drugimi zdravili, ki lahko zvišajo krvni tlak ali pospešijo srčno frekvenco (npr. s simpatikomimetiki), ni sistematično raziskana. Med takšna zdravila spadajo nekatera zdravila proti kašlju, prehladu in alergiji (npr. efedrin, psevdoefedrin) in nekateri dekongestivi (npr. ksilometazolin). Pri predpisovanju sibutramina bolnikom, ki uporabljajo takšna zdravila, je potrebna previdnost.

Sibutramin ne poslabša učinkovitosti peroralnih kontraceptivov.

Kognitivna oz. psihomotorična zmogljivost se ob uporabi posamičnih odmerkov sibutramina hkrati z alkoholom nista dodatno poslabšali. A splošno pravilo je, da pitje alkohola ni združljivo s priporočenimi dietnimi ukrepi.

Podatkov o sočasni uporabi sibutramina in orlistata ni.

Od konca uporabe sibutramina do začetka zdravljenja z zaviralci monoaminooksidaze morata miniti dva tedna.

4.6 Uporaba med nosečnostjo in dojenjem

Uporaba med nosečnostjo

Sibutramin je kontraindiciran (glejte poglavje 4.3) med nosečnostjo. Med nosečnostjo praviloma ni primerno uporabljati zdravil za hujšanje. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem.

Če med zdravljenjem zanosijo ali nameravajo zanositi, morajo o tem obvestiti svojega zdravnika. Kontroliranih študij s sibutraminom pri nosečnicah ni bilo. Študije brejih kunčjih samic so v maternalno toksičnih odmerkih pokazale vpliv na reprodukcijo (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano.

Uporaba med dojenjem

Ni znano, ali se sibutramin izloča v materinem mleku, zato je sibutramin kontraindiciran (glejte poglavje 4.3) med obdobjem dojenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Čeprav sibutramin ni poslabšal psihomotorične in kognitivne zmogljivosti zdravih prostovoljcev, lahko vsako centralno delujoče zdravilo prizadene presojo, razmišljanje ali motorične sposobnosti. Zato je treba bolnike opozoriti, da se jim lahko sposobnost za vožnjo, upravljanje s stroji in delo v nevarnem okolju med jemanjem sibutramina poslabša.

4.8 Neželeni učinki

Večina neželenih učinkov, opisanih pri sibutraminu, se je pojavila na začetku zdravljenja (v prvih 4 tednih). Njihova izrazitost in pogostnost sta se sčasoma zmanjšali. Praviloma niso bili resni, niso zahtevali prekinitve zdravljenja in so bili reverzibilni.

Spodaj so po organskih sistemih naštetih neželeni učinki, ugotovljeni v kliničnih preizkušanjih II./III. faze. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$)
Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$)
Redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$)
Zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni živčevja	zelo pogosto	suha usta nespečnost
	pogosto	omotičnost parestezije glavobol anksioznost motnje okusa
Srčne bolezni	pogosto	tahikardija palpitacije
Žilne bolezni	pogosto	zvišan krvni tlak/hipertenzija vazodilatacija (valovi vročine)
Bolezni prebavil	zelo pogosto	zaprtje
	pogosto	navzeja poslabšanje hemoroidov
Bolezni kože in podkožja	pogosto	znojenje

Srce in ožilje

Opažali so povprečno zvišanje sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka v mirovanju za 2–3 mm Hg in povprečno povečanje srčne frekvence za 3–7 utripov na minuto. V posameznih primerih ni mogoče izključiti večjega zvišanja krvnega tlaka in povečanja srčne frekvence.

Praviloma se klinično pomembno zvišanje krvnega tlaka in povečanje srčne frekvence pojavita v zgodnjem obdobju zdravljenja (v prvih 4 do 12 tednih). Zdravljenje je treba v takšnih primerih prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Za uporabo sibutramina pri bolnikih s hipertenzijo glejte poglavji 4.3 in 4.4.

Spodaj so po telesnih sistemih naštetih klinično pomembni neželeni učinki, ugotovljeni v kliničnih študijah in med pomarketiškim spremljanjem.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Trombocitopenija, Henoch-Schonleinova purpura.

Bolezni imunskega sistema:

Opisane so alergijske preobčutljivostne reakcije, od blagih kožnih izpuščajev in urtikarije do angioedema in anafilaksije.

Psihiatrične motnje:

Agitiranost.

Depresija pri bolnikih s predhodno anamnezo depresije ali brez nje (glejte poglavje 4.4).

Bolezni živčevja:

Napadi krčev.

Serotoninski sindrom med uporabo v kombinaciji z drugimi zdravili, ki vplivajo na sproščanje serotonina (glejte poglavje 4.5).

Kratkotrajne prehodne motnje spomina.

Očesne bolezni:

Zamegljen vid.

Srčne bolezni:

Atrijska fibrilacija, paroksizmalna supraventrikularna tahikardija.

Bolezni prebavil:

Driska, bruhanje, gastrointestinalna krvavitev.

Bolezni kože in podkožja:

Alopēcija, izpuščaj, urtikarija, kožne krvavitve (ekhimoze, petehije).

Bolezni sečil:

Akutni intersticijski nefritis, mezangiokapilarni glomerulonefritis, zastoj urina.

Motnje reprodukcije in dojk:

Motnje ejakulacije/orgazma, impotenca, motnje menstruacijskega ciklusa, metroragija.

Preiskave:

Reverzibilno zvišanje jetrnih encimov.

Drugo:

Redko so opažali odtegnitvene simptome, npr. glavobol in zvečan apetit.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje s prevelikim odmerjanjem sibutramina pri ljudeh so omejene. Najpogostejši s prevelikim odmerjanjem povezani neželeni učinki so tahikardija, hipertenzija, glavobol in omotica.

Zdravljenje mora obsegati splošne ukrepe, ki se uporabljajo pri prevelikem odmerjanju, npr. ohranitev prehodnih dihalnih poti, nadzorovanje kardiovaskularnega delovanja ter splošne

simptomatske in podporne ukrepe. Zgodnja uporaba aktivnega oglja lahko upočasni absorpcijo sibutramina. Koristi lahko tudi izpiranje želodca. Pri bolnikih z zvišanim krvnim tlakom ali tahikardijo utegne biti indicirana previdna uporaba antagonistov beta. Rezultati študije pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na dializi so pokazali, da se presnovki sibutramina niso v pomembni meri izločili s hemodializo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci apetita z osrednjim delovanjem, oznaka ATC: A08AA10

Sibutramin doseže terapevtske učinke predvsem z aktivnima sekundarnim in primarnim aminskim presnovkom (presnovek 1 in presnovek 2), ki zavirata prevzem noradrenalina, serotonina (5-hidroksitriptamina, 5-HT) in dopamina. V tkivu človeških možganov presnovek 1 in presnovek 2 *in vitro* ~3-krat močnejše zavirata prevzem noradrenalina in serotonina kot prevzem dopamina. Vzorci plazme s sibutraminom zdravljenih prostovoljcev so pomembno zavrli prevzem noradrenalina (73%) in serotonina (54%) brez pomembnega zavrtja prevzema dopamina (16%). Sibutramin in njegova presnovka ne sproščajo monoaminov in ne zavirajo monoaminoooksidaze. Nimajo nobene afinitete za veliko število nevrottransmiterskih receptorjev, vključno s serotonergičnimi (5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), adrenergičnimi (β₁, β₂, β₃, α₁, α₂), dopaminergičnimi (podobni D₁, podobni D₂), muskarinskimi, histaminergičnimi (H₁), benzodiazepinskimi in NMDA receptorji.

V živalskih modelih s suhimi odraščajočimi in debelimi podganami sibutramin upočasni pridobivanje telesne mase. To je verjetno posledica vpliva na uživanje hrane, tj. povečanja občutka sitosti, vendar k zmanjšanju telesne mase pripomore tudi povečana termogeneza. Dokazano je, da ta dva učinka povzroči zavrtje prevzema serotonina in noradrenalina.

Klinična preizkušanja pri človeku so pokazala, da sibutramin povzroči izgubo telesne mase s povečanjem občutka sitosti. Na voljo so tudi podatki, ki dokazujejo termogeni učinek sibutramina prek zmanjšane adaptacijske upočasnitve presnove v mirovanju med hujšanjem. Znižanje telesne mase, ki ga izzove sibutramin, spremljajo pri bolnikih z dislipidemijo ugodne spremembe serumskih lipidov, pri bolnikih z diabetesom tipa 2 pa ugodne spremembe glikemične urejenosti.

Pri debelih bolnikih z diabetesom tipa 2 je zmanjšanje telesne mase s sibutraminom spremljalo povprečno znižanje HbA_{1c} za 0,6% (enot). Podobno je zmanjšanje telesne mase pri bolnikih z dislipidemijo spremljalo zvišanje holesterola HDL za 12–22% in znižanje trigliceridov za 9–21%.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Sibutramin se dobro absorbira in je podvržen izdatni presnovi prvega prehoda. Največja koncentracija v plazmi (C_{max}) je bila dosežena 1,2 ure po enkratnem peroralnem odmerku 20 mg sibutraminijevega klorida monohidrata. Razpolovni čas matične spojine je 1,1 ure. Farmakološko aktivna presnovka 1 in 2 dosežeta C_{max} v treh urah; eliminacijski razpolovni čas prvega je 14 ur, drugega pa 16 ur. V odmernem območju od 10 do 30 mg je dokazana linearna kinetika, brez spremembe eliminacijskih razpolovnih časov, povezane z odmerkom, a z odmerku sorazmernim povečanjem koncentracije v plazmi. Med ponavljajočim odmerjanjem je koncentracija presnovkov 1 in 2 v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v 4 dneh in s približno 2-kratnim kopičenjem. Farmakokinetika sibutramina in njegovih presnovkov je pri debelih osebah podobna

kot pri osebah z normalno telesno maso. Doslej razmeroma skromni razpoložljivi podatki ne kažejo klinično pomembnih razlik v farmakokinetiki pri moških in ženskah. Farmakokinetične značilnosti pri zdravih starejših preiskovancih (povprečna starost 70 let) so podobne kot pri zdravih mladih preiskovancih.

Okvara ledvic

Odstranjevanje sibutraminovitih presnovkov 1, 2, 5 in 6 so raziskali pri bolnikih z različno stopnjo delovanja ledvic. Sibutramin sam ni bil merljiv.

Okvara ledvic na splošno ni vplivala na AUC aktivnih presnovkov 1 in 2, le AUC presnovka 2 je bila pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na dializi približno pol tiste pri normalnih preiskovancih (OČkr \geq 80 ml/min). V primerjavi z normalnimi preiskovanci sta se AUC neaktivnih presnovkov 5 in 6 pri bolnikih z zmerno okvaro (30 ml/min < OČkr \leq 60 ml/min) povečali za 2- do 3-krat, pri bolnikih s hudo okvaro (OČkr \leq 30 ml/min) za 8- do 11-krat in pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na dializi od 22- do 33-krat. Približno 1% peroralnega odmerka se je med hemodializo pojavil v dializatu kot kombinacija presnovkov 5 in 6; presnovka 1 in 2 v dializatu nista bila merljiva.

Sibutramina ne smejo dobiti bolniki s hudo okvaro ledvic, vključno z bolniki s končno odpovedjo ledvic na dializi.

Okvara jeter

Pri preiskovancih z zmerno okvaro jeter je biološka uporabnost aktivnega presnovka po enkratnem odmerku sibutramina za 24% večja. Vezava sibutramina na beljakovine v plazmi je približno 97%, presnovka 1 približno 94% in presnovka 2 prav tako približno 94%. Presnova v jetrih je glavna pot eliminacije sibutramina in njegovih aktivnih presnovkov 1 in 2. Drugi (neaktivni) presnovki se izločijo predvsem v urin; razmerje izločanja med urinom in blatom je 10:1.

Študije jetrnih mikrosomov *in vitro* kažejo, da je CYP3A4 glavni izoencim citokroma P450, odgovoren za presnovo sibutramina. *In vitro* ni bilo znakov afinitete za CYP2D6, encim z majhno kapaciteto, ki je vključen v farmakokinetično medsebojno delovanje z različnimi zdravili. Dodatne študije *in vitro* so pokazale, da sibutramin ne vpliva pomembno na aktivnost glavnih izoencimov P450, vključno s CYP3A4. *In vitro* je ugotovljeno, da sta v nadaljnjo presnovo presnovka 2 vpletena izoencima CYP3A4 in CYP2C9 sistema CYP450. Verjetno je CYP3A4 vključen tudi v nadaljnjo presnovo presnovka 1, čeprav o tem za zdaj ni podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost sibutramina, opažena po posamičnih odmerkih pri poskusnih živalih, je bila praviloma posledica čezmernih farmakodinamičnih učinkov. Dolgotrajno zdravljenje je bilo povezano z le blagimi patološkimi spremembami in sekundarnimi ali z živalsko vrsto povezanimi izsledki. Iz tega sledi, da med pravilno klinično uporabo sibutramina zaradi njih ni pričakovati težav. Študije reprodukcije so bile narejene na podganah in kuncih. Pri kuncih je ena študija v tretiranih skupinah pokazala malenkost večjo incidenco fetalnih kardiovaskularnih anomalij kot v primerjalni skupini, druga študija pa je pri tretiranih živalih pokazala manjšo incidenco kot pri kontrolnih. Poleg tega je bilo v drugi študiji – ne pa tudi v prvi – v tretirani skupini malenkost več plodov z dvema majhnima anomalijama (drobno nitasto osificirano povezavo med čeljustnico in ličnico ter zelo majhnimi razlikami v razmikih med odcepišči nekaterih malih arterij iz aortnega

loka). Pomen teh izsledkov za človeka ni znan. Uporaba sibutramina pri nosečnicah ni raziskana. Obsežni testi genotoksičnosti niso pokazali mutagenih učinkov zaradi sibutramina. Študije na glodalcih so pokazale, da sibutramin za človeka nima pomembnega kancerogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Reductil 10 mg trde kapsule:

Vsebina kapsule: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Pokrovček kapsule: indigotin (E132), titanov dioksid (E171), želatina, natrijev lavrilsulfat.

Barva za označevanje pokrovčka kapsule: titanov dioksid (E171), šelak, lecitin (E322), dimetikon.

Telo kapsule: kinolinsko rumeno (E104), titanov dioksid (E171), želatina, natrijev lavrilsulfat.

Barva za označevanje telesa kapsule: črni železov oksid (E172), šelak, titanov dioksid (E171), propilenglikol.

Reductil 15 mg trde kapsule:

Vsebina kapsule: laktoza monohidrat, mikrokristalna celuloza, brezvodni koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Pokrovček kapsule: indigotin (E132), titanov dioksid (E171), želatina, natrijev lavrilsulfat.

Barva za označevanje pokrovčka kapsule: titanov dioksid (E171), šelak, lecitin (E322), dimetikon.

Telo kapsule: titanov dioksid (E171), želatina, natrijev lavrilsulfat.

Barva za označevanje telesa kapsule: črni železov oksid (E172), šelak, titanov dioksid (E171), propilenglikol.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Reductil 10 mg trde kapsule: škatla vsebuje 28 trdih kapsul v pretisnem omotu (2 x 14).

Reductil 15 mg trde kapsule: škatla vsebuje 28 trdih kapsul v pretisnem omotu (2 x 14).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Abbott Laboratories d.o.o.
Dolenjska cesta 242c
1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

Reductil 10 mg trde kapsule: 5363-I-905/10
Reductil 15 mg trde kapsule: 5363-I-906/10

9. DATUM DOVOLJENJA ZA PROMET

26. 02. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

9. 10. 2009