

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SİBARİS 15 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Sibutramin hidroklorür monohidrat (12.55 mg sibutramin'e eşdeğer): 15 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat : 77.290 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Beyaz, beyaza yakın renkte oval film tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

SİBARİS, obez hastalarda vücut kitle indeksi (VKİ) 30 kg/m² ve üstünde olan hastalarda veya VKİ 27 kg/m² ve üstünde olup tek başına uygulanan, uygun rejimle sonuç alınamamış ve obeziteye bağlı diğer risk faktörleri de taşıyan hastalarda (örneğin; tip 2 diyabet veya dislipidemi bulunuyorsa) diyetin yanında destekleyici tedavi olarak kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavinin obezite konusunda deneyimli bir hekim tarafından başlatılması önerilir. Bu ilaçla tedaviye başlamadan önce obezitenin sekonder nedenlerden kaynaklanmadığından emin olmak gereklidir. Obezite kontrolü geniş kapsamlı bir yaklaşım gerektirir ve diyetetik, fiziksel aktivitede artış gibi davranış modifikasyonu içermelidir. Bu entegre yaklaşım, yeme alışkanlıklarında ve davranışta değişim için esas olup, SİBARİS kesildiğinde düşen kilo seviyesinin uzun süre devamlılığını sağlaması amacıyla temeldir. Hastalar, SİBARİS alırken yaşam tarzlarını değiştirmeleri gereklidir ki ilaç tedavisi durdurulduğunda kilolarının aynı kalabilmesini sağlayabilsinler. Hastaların ilaç tedavisi durdurulduğunda kilolarının aynı kalmasını sürdürürlerken yaşam biçimini de değiştirmeleri gereklidir. Bunu yapmazlarsa tekrar kilo alabilecekleri konusunda hastalar bilgilendirilmelidir. SİBARİS'in kesilmesinden sonra bile, hastaların izlenimi tarafından teşvik edilmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**Yetişkinler**

Başlangıç dozu olarak günde bir kez olmak üzere 10 mg'lık doz sabahları kahvaltıyla birlikte ya da aç karnına sıvı (örn. bir bardak su) ile bütün bir şekilde alınmalıdır.

10 mg'lık doz ile yeterli cevap alınamayan hastalar (kriter; 4 haftada 2 kg'dan az kilo kaybı), 10 mg'lık dozu iyi tolere ediyorsa, dozaj günde bir kez 15 mg'lık doz'a yükseltilmelidir.

15 mg'lık doz ile yeterli cevap alınamayan hastalarda (kriter; 4 haftada 2 kg'dan az kilo kaybı) tedavi sürdürülmemelidir.

Tedavi Süresi

Yeterli yanıt alınamayan hastalarda, tedaviye başladıktan sonra başlangıç vücut ağırlığının %5'inden daha az olacak şekilde kilo kaybı sabitlenmişse veya 3 ay içinde kilo kaybı başlangıç vücut ağırlığının %5'inden daha az olacak şekilde ise tedavi sonlandırılmalıdır. Daha önceden kilo kaybeden hastalar sonradan 3 kg veya daha fazla kilo aldysalar, tedaviye devam edilmemelidir.

Obeziteden bağımsız olarak aynı anda başka bir hastalığa sahip hastalarda, SİBARİS ile tedaviye devam edilmesi, sadece kilo kaybı; dislipidemisi olan hastalarda lipid profilinin veya tip 2 diyabetin glisemik kontrolünün gelişmesi gibi klinik açıdan yararlarla ilişkili ise tavsiye edilir.

SİBARİS sadece bir yıl boyunca verilebilir. Bir yılın üzerinde kullanıma ait veriler sınırlıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek/Karaciğer yetmezliği:**

Renal yoldan yalnız inaktif metabolitler atılmakla birlikte, SİBARİS hafif - orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Sibutramin, hafif - orta derece hepatik yetmezliği olan hastalar üzerinde araştırıldığında artan plazma seviyeleri gözlemlenmiştir. Advers etkiler bildirilmemiş olmasına rağmen bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Ağır karaciğer bozukluğu, ağır böbrek yetmezliği ve son evre böbrek yetmezliğine sahip olan diyalizdeki hastalarda kullanılmamalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

SİBARİS ile çocuklarda (18 yaş altı) veriler yeterli olmadığından, bu yaş grubunda uygulanmaz.

Geriyatrik popülasyon:

SİBARİS'in etkinliği ve tolerabilitesi ancak az sayıda yaşlı hastalarda (65 yaş üzeri) araştırıldığından kullanılmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Sibutramin hidroklorür monohidrata ve ürün içeriğindeki diğer bir maddeye karşı bilinen aşırı duyarlılık.
- Obezitenin organik hasarları
- Anoreksiya nervosa ve bulimia nervosa gibi majör beslenme bozukluklarının hikayesine sahip hastalarda
- Psikiyatrik bozukluk. Hayvan çalışmalarında sibutramin antidepresan etkisi gösterebilir ve bu nedenle bipolar bozukluğu olan hastalarda manik episodlara neden olduğundan bu durum göz ardı edilmemelidir.
- Dikkat dağınıklığı sendromu
- Monoamin oksidaz inhibitörleri veya psikiyatrik bozuklukların tedavisi için diğer santral etkili ilaçlar (antidepresanlar, antipsikotikler gibi) veya kilo kaybettirici veya uyku düzenliği için kullanılan triptofan ilaçlar ile kullanıldığı durumlarda ve iki haftayı geçen kullanımlarda.
- Koroner kalp hastalığı, kalp yetmezliği, taşikardi, periferal arteriyel oklüzif hastalığı, aritmi veya serebrovasküler hastalığında (inme veya TİA)
- Kontrol altına alınamamış hipertansiyonu (> 145/90 mmHg)
- Hipertroidizm
- Ağır karaciğer bozukluğu
- Ağır böbrek yetmezliği ve son evre böbrek yetmezliğine sahip olan diyalizdeki hastalarda
- İdrar yapamama ile oluşan benin prostatik hiperplazi
- Feokromositoma
- Dar açılı glokom
- İlaç, ilaç tedavisi hikayesinde veya alkol bağımlılığında
- Gebelik ve süt verme dönemi

- Yetersiz verilerden dolayı çocuklarda ve 18 yaşına kadarki genç yetişkinlerde
- Yetersiz verilerden dolayı 65 yaş üstü hastalarda

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

SİBARİS ile tedaviye başlamadan önce kan basıncı ve nabız hızı ölçülmelidir. Sibutramin bazı hastalarda klinik açıdan kan basıncında artışa neden olduğundan, SİBARİS ile tedavi edilen hastalarda kan basıncı ve nabız hızı izlenmelidir. Tedavinin ilk üç ayında bu parametreler her 2 haftada bir; 4 ile 6 ay arasında ayda bir ve daha sonrasında maksimum 3 ay aralıklarla düzenli olarak kontrol edilmelidir. İki konsekütif vizitede, istirahat esnasında kalp hızı 10 bpm veya 10 bpm'den yüksek veya sistolik/diyastolik kan basıncı 10 mmHg veya 10 mmHg'den daha yüksek çıkan hastalarda tedaviye devam edilmemelidir. Daha önce iyi kontrol edilmiş hipertansif hastaların, kan basıncı iki konsekütif okumada 145/90 mmHg'yi aşarsa tedavi durdurulmalıdır (4.8 İstenmeyen etkiler bölümüne bakınız). Uyku apnesi sendromu olan hastalarda kan basıncı izlenmesine ayrıca dikkat edilmelidir.

- SİBARİS sadece uygun zayıflama diyetine yeterli yanıt alınamayan hastalara, örn: 3 ay içinde %5'ten fazla kilo kaybına ulaşmakta sürekli güçlük çeken hastalara reçetelendirilebilir.
- Sibutraminin eş zamanlı sempatomimetiklerle kullanımı için, lütfen 4.5 bölümüne bakınız.
- Sibutramin primer pulmoner hipertansiyon ile ilişkilendirilmese de, genel olarak anti obezite ilaçları açısından bakıldığında, rutin muayenelerde progresif dispne, göğüs ağrısı ve ayak bileği ödemi gibi semptomların gözetilmesi önemlidir.
- SİBARİS epilepsi hastalarına dikkatli verilmelidir.
- Sibutramin, hafif - orta derece hepatik yetmezliği olan hastalarda araştırıldığında artan plazma seviyeleri gözlemlenmiştir. Advers etkiler bildirilmemiş olmasına rağmen bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Renal yoldan yalnız inaktif metabolitler atılmakla birlikte, SİBARİS hafif - orta derece böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- SİBARİS aile hikayesinde motor veya verbal tik bulunan hastalarda dikkatli verilmelidir.
- Gebe kalma olasılığı olan kadınlar SİBARİS'i alırken uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.
- Uygun klinik veriler sibutramin ile ilacın kötüye kullanımı hakkında kanıt göstermese de, SSS-etkili ilaçlarla ilacın kötüye kullanım olasılığı bulunmaktadır.

- Kardiyak valvülopatinin artan riskiyle anti-obezite ilaçlarının ilişkili olduğu hakkında bağlantılar bulunmasa da, klinik veriler sibutramin ile insidansın arttığına dair kanıt göstermemiştir.
- Aşırı beslenme (kompulsif) bozukluklarına sahip hastalar üzerinde sibutramin tedavisi ile ilgili veriler bulunmamaktadır.
- Sibutramin, geniş açılı glokomu olan hastalara ve aile hikayesi gibi artan intraoküler basınç riskinde olanlara dikkatli verilmelidir.
- Sibutramin alan hastalarda, serotonin geri alımını inhibe eden diğer ajanlarda olduğu gibi artan kanama risk potansiyeli (jinekolojik, gastrointestinal ve diğer kütanoz veya mukoz kanamalar içeren) bulunmaktadır. Bu yüzden sibutramin, kanama vakalarına eğilimli hastalarda ve hemostasis veya trombosit fonksiyonunu etkilediği bilinen ilaçlarla beraber alındığında dikkatli kullanılmalıdır.
- Depresyon, intihar etme isteği ve intihar durumları, sibutramin ile tedavi edilen hastalarda seyrek olarak bildirilmiştir. Depresyon hikayesi olan hastalarda özel ilgi gerekmektedir. Eğer depresyonun belirtileri veya semptomları sibutramin ile tedavi boyunca görülüyorsa, sibutramin tedavisinin sonlanması ve uygun bir tedavinin başlaması dikkate alınmalıdır.
- Pazarlama öncesi yapılan test boyunca, sibutramin ile tedavi edilen hastaların % 0.1'inden daha azında hastalık nöbeti bildirilmiştir. SİBARİS hastalık nöbeti hikayesine sahip hastalarda dikkatlice kullanılmalıdır. Hastalık nöbeti gelişen hastalarda tedaviye devam edilmemelidir.
- Sibutramin, kilo kaybı ile safra taşı oluşumunu şiddetlendirebilir.
- SİBARİS laktoz içerir. Bu nedenle nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP3A4 metabolizmasını etkileyen ilaçlar:

CYP3A4 metabolizmasını inhibe eden ilaçlar:

Sibutramin ve sibutraminin aktif metabolitleri hepatic metabolizm ile elimine edilir; ilgili ana enzim CYP3A4'tür. CYP2C9 ve CYP1A2 enzimleri de katkıda bulunabilir. Bu nedenle sibutraminin CYP3A4 enzim aktivitesini etkileyen ilaçlarla birlikte uygulanmasında dikkat gereklidir. CYP3A4 inhibitörler, ketokonazol, itrakonazol, eritromisin, simetidin, klaritromisin, troleandomisin ve siklosporin gibi ilaçları kapsar. Ketokonazol veya eritromisinin sibutramin ile birlikte uygulanması etkileşim çalışmasında, sibutramin aktif metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarını (EAA) sırasıyla % 23 veya % 10 oranında

artırmıştır ve sadece sibutramin verildiğindeki ortalama kalp hızından dakikada 2.5 kalp atışı kadar daha fazladır.

CYP3A4 metabolizmasını indükleyen ilaçlar:

Rifampisin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve deksametazon CYP3A4 enzim indükleyicilerdir ve deneysel olarak çalışılmasa da sibutramin metabolizmasını hızlandırabilir.

Serotonin sendromu:

Beyinde serotoninin seviyelerini artıran bazı ilaçların birlikte kullanımı, ciddi etkileşimlere neden olabilir. Bu olay serotonin sendromu olarak adlandırılır ve selektif serotonin geri alım inhibitörlerinin, migren tedavisi ilaçları (sumatripan, suksinat, dihidroergotamin) veya bazı opioidler (pentazosin, petidin, fentanil, lityum, dekstrometorfan, meperidin, triptofan) ile eş zamanlı kullanılması veya iki serotonin geri alım inhibitörünün eş zamanlı kullanımıyla ilgili olarak seyrek vakalarda meydana gelebilir.

Bu sendrom acil tıbbi müdahale gerektirir ve aşağıdaki semptomlardan bir veya daha fazlası görülebilir; heyecan, hipomani, huzursuzluk (anksiyete), dizatri, pupiler dilatasyon, yorgunluk, bilinç kaybı, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, ajitasyon, halsizlik, tremor, koordinasyon bozukluğu, ateş, titreme, terleme, kusma, kalp atım hızında artış, ishal ve anormal kas hareketleri.

Sibutramin serotonin geri alımını inhibe ettiğinden, genel olarak, yukarıda belirtilmiş olan diğer serotonerjik ilaçlarla birlikte verilmemelidir. Ancak, böyle bir kombinasyon klinik olarak gerekli olduğunda, hastanın uygun şekilde gözlem altında tutulması sağlanmalıdır.

Santral sinir sisteminde (SSS) etkili olan ilaçlar:

Sibutraminin diğer SSS etkili ilaçlarla beraber, özellikle serotonerjik ilaçlarla kombine olarak kullanımı sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle sibutramin diğer merkezi etkili ilaçlarla eş zamanlı olarak uygulanacaksa dikkatli olunmalıdır.

Kan basıncını veya kalp hızını artırabilen ilaçlar:

Sibutraminin kan basıncı veya kalp hızını yükseltebilen başka ilaçlarla (örn. sempatomimetikler) eş zamanlı kullanımı sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bunlar bazı dekonjestanlar (örn. ksilometazolin) ve efedrin veya psödoefedrin gibi ilaçlar içeren öksürük, soğuk algınlığı ve alerji ilaçlarıdır. Bu ilaçları kullanan hastalara sibutramin reçetelenirken dikkatli olunmalıdır.

MAOI:

Serotonerjik ajanlarla (örn. fluvoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, venlafaksin) birlikte monoamin oksidaz inhibitörlerini (MAOI) (örn. fenilzin, selegilin) alan hastalarda, bazen fatal olmak üzere ciddi reaksiyonlar bildirilmiştir. Sibutramin serotonin geri alımını

engellediği için SİBARİS MAOI ile birlikte kullanılmamalıdır. MAOI tedavisinin sonlandırılması ile sibutramin tedavisinin başlangıcı arasında en az 2 hafta geçmelidir. Aynı şekilde, sibutramin tedavisinin sonlandırılması ile monoamin oksidaz inhibitörler tedavisinin başlangıcı arasındaki zaman da iki hafta olmalıdır.

Oral kontraseptif

Sibutramin oral doğum kontrol ilaçlarının etkinliğini etkilememektedir. Oral kontraseptif ilaç ile sibutramini eş zamanlı kullanan hastaların, başka bir kontraseptif tedbir alması gerekmemektedir.

Alkol:

Tek doz sibutramin ile alkol eş zamanlı olarak uygulandığında kognitif veya psikomotor performansta ayrıca bir azalma olmamaktadır. Ancak sibutraminin aşırı alkole eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir.

Orlistat:

Uygun orlistat ile sibutraminin eş zamanlı kullanımı ile ilgili veriler bulunmamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

18 yaş altı pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üzeri geriatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Sibutramin'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi:

İnsanda gebelikte güvenilirliği çalışmalarla henüz kanıtlanmamış olduğundan, sibutramin gebelikte kullanılmamalıdır. Hamile kalma potansiyeli olan kadınlar sibutramin kullanırken uygun bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Sibutramin'in insan ya da hayvan sütü ile atıldığına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Sibutramin'in süt ile atılmasına yönelik fizikokimyasal ve eldeki farmakodinamik/toksikolojik veriler nedeniyle memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilmez. SİBARİS emzirme döneminde kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda, 15 mg'lık insan dozundan 32 kat fazlasına kadar olan 2 majör aktif metabolitin birleşik EAA oluşturan dozlarının fertilite üzerine hiçbir etkisi yoktur. İnsan birleşik EAA dozunun 13 kat fazlası durumunda maternal toksisite oluşmuştur ve gebeliğin sürdürülmesinde bozukluk ortaya çıkmıştır. Bu da perinatal mortalitede yüksek insidansa yol açmıştır. İnsan birleşik EAA dozunun yaklaşık 4 kat fazla olduğu durumda bu etki gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sibutramin sağlıklı gönüllülerde psikomotor ve kognitif yetiyi etkilememesine rağmen, santral etkili ilaçların karar verme, düşünme ve motor yetilerini etkileyebildiği bilinmektedir. Bu nedenle hastalar araç ve makine kullanma yetilerinin sibutramin uygulanırken etkilenebileceği konusunda uyarılmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen Etkiler

Advers etkilerin büyük çoğunluğu tedavinin erken dönemlerinde (ilk 4 hafta) görülmüştür, sıklık ve şiddetleri zaman içinde azalmıştır. Genel olarak ciddi yan etki görülmemiştir, yan etkiler tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir ve geri dönüşümlüdür.

Aşağıda görülme sıklığı plaseboya göre daha yüksek olan tüm yan etkiler organ sistemi ve sıklık (çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10,000$) (istisnai raporlar dahildir), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)) açısından listelenmiştir.

Santral sinir sistemi bozuklukları

Çok yaygın: Ağız kuruluğu, uykusuzluk

Yaygın: Sersemlik, parestezi, baş ağrısı, anksiyete

Kardiyovasküler bozukluklar*

Yaygın: Taşikardi, palpasyon, yüksek kan basıncı / hipertansiyon, vazodilatasyon (sıcak basması)

Gastrointestinal bozukluklar

Çok yaygın: Konstipasyon (kabızlık)

Yaygın: Bulantı, hemoroid şiddetlenmesi

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Terleme

Duyusal fonksiyon bozuklukları

Yaygın: Tat duyusunda anormallik

** Kardiyovasküler Sistem*

İstirahat halinde ölçülen sistolik ve diastolik kan basıncındaki ortalama artışlar 2-3 mmHg aralığındadır ve ortalama nabız hızında ise 3-7 vuru/dakika artışlar bildirilmiştir. İzole vakalardaki nabız hızı ve kan basıncında daha fazla artışlar göz ardı edilemez.

Kan basıncı ve nabız hızında anlamlı derecede artış tedavinin ilk zamanlarında (ilk 4-12 hafta) meydana gelmeye eğilimlidir. Bu gibi durumlarda tedavi durdurulmalıdır (4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız).

Hipertansiyonlu hastalarda SİBARİS kullanımı için 4.3 Kontrendikasyonlar ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümlerine bakınız.

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası gözetim boyunca klinik açıdan önemli yan etkiler aşağıdaki sistemler ile listelenmiştir:

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Trombositopeni, Henoch-Schonlein purpura

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Hafif cilt erüpsiyon ve ürtikerden anjiyoödem ve anafilaksiye kadar alerjik hipersensitivite reaksiyonlar bildirilmiştir.

Psikiyatrik hastalıklar

Ajitasyon

Önceden depresyon hikayesi olan ve olmayan hastalarda depresyon (4.4 bölümüne bakınız)
Sinir sistemi bozuklukları

Nöbet

Serotonin salımını etkileyen diğer ajanlarla kombinasyonda serotonin sendromu.

Geçici kısa dönemli hafıza bozukluğu

Göz hastalıkları

Bulanık görme

Kardiyovasküler bozukluklar

Atriyal fibrilasyon, paroksizmal supraventriküler taşikardi

Gastrointestinal bozukluklar

Diyare, kusma, gastrointestinal hemoraji (kanama)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Alopesi, döküntü, ürtiker, kütanoz kanama reaksiyonları (çürük, peteşi)

Böbrek ve idrar hastalıkları

Akut interstisyel nefrit, mezanjiyokapiler glomerülonefrit, idrar retansiyonu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Anormal boşalma/orgazm, cinsel iktidarsızlık, menstrüel siklus hastalıkları, metroraji

Araştırmalar

Karaciğer enzimlerinde reversibl artışlar

Diğer

Baş ağrısı ve artan iştah gibi uzaklaşım semptomları seyrek gözlemlenmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Sibutraminin aşırı doz deneyimleri kısıtlıdır. Doz aşımı ile ilgili en sık not edilen yan etkiler taşikardi, hipertansiyon, baş ağrısı ve baş dönmesidir. Spesifik bir tedavi önerilmez ve spesifik bir antidotu yoktur. Doz aşımı tedavisi; solunum yollarının açılması, kardiyak ve hayati semptomların izlenmesi ve genel semptomatik ve destekleyici önlemleri içermelidir.

Aktif karbon erken dönemde verilirse, sibutramin emilimini geciktirilebilir, midenin yıkanması yararlı olabilir. Kan basıncı ve kalp hızı yüksek (taşikardi) hastalarda çok temkinli olarak beta-bloker uygulaması gerekli olabilir. Son evre böbrek yetmezliğine sahip olan diyalizdeki insanlar üzerinde yapılan çalışmaların sonuçları, sibutramin metabolitlerin hemodiyaliz ile anlamlı derecede elimine edilmediğini göstermiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: anti-obezite ajan

ATC Kodu: A08A A10

Sibutramin terapötik etkilerini ağırlıklı olarak aktif sekonder ve primer amin metabolitleri yoluyla (metabolit 1 ve metabolit 2) gösterir. Bunlar noradrenalin, serotonin (5-hidroksitriptamin; 5-HT) ve dopamin geri alım inhibitörleridir. İnsan beyin dokusunda Sibutramin ile tedavi edilen hastalardan alınan plazma örnekleri noradrenalin (%73) ve serotonin (%54) geri alımında anlamlı inhibisyona neden olurken, dopamin geri alımındaki inhibisyon (%16) anlamlı değildir.

Sibutramin ve metabolitleri, ne monoamin-salınımı yapan ilaçlar ne de monoamin oksidaz inhibitörleridir. Serotonerjik (5-HT1, 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT2A, 5-HT2C), adrenerjik (β_1 , β_2 , β_3 , α_1 , α_2), dopaminerjik (D₁-benzeri, D₂-benzeri), muskarinik, histaminerjik (H1), benzodiazepin ve NMDA reseptörleri gibi nörotransmitter reseptörlerine karşı affiniteleri yoktur.

İnsanda yapılan klinik denemelerde, Sibutramin kilo kaybı etkisini tokluk hissini arttırarak gösterir. Sibutramin'in termojenik etki gösterdiği üzerine veriler vardır. Sibutramin ile neden olan kilo kaybı, dislipidemi ve tip 2 diyabetli hastalarda sırasıyla serum yağlarında ve glisemik kontrolde faydalı değişikliklerle birlikte eşlik eder.

Tip 2 diyabetli obez hastalarda sibutramin ile kilo kaybı HbA_{1c} cinsinden %0.6'lık (birim) ortalama azalmayla ilişkilendirilmiştir. Benzer olarak dislipidemili obez hastalarda kilo kaybı HDL kolesterolde %12-22'lik artış, trigliseridlerde %9-21'lik azalışla ilişkilendirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Sibutramin gastrointestinal sistemden hızlı emilir (t_{max} 1-2 saat) ve karaciğerde kapsamlı bir ilk-geçiş metabolizmasından geçerek farmakolojik olarak aktif metabolitleri olan M₁ (mono-desmetil) ve M₂ (di-desmetil)'ye dönüşür. Doruk plazma düzeylerine (C_{max}), tek bir oral 20 mg sibutramin hidroklorür monohidrat dozundan 1.2 saat sonra ulaşılır. Ana bileşiğin yarı-ömrü 1.1 saattir. Farmakolojik olarak aktif M₁ ve M₂ metabolitleri 3 saatte C_{max} değerine ulaşır. Eliminasyon yarı ömürleri de sırasıyla 14 ve 16 saattir.

Dağılım:

Sibutramin ve M₁ ve M₂ metabolitlerinin plazma proteinine bağlanma oranları sırasıyla yaklaşık %97, %94 ve %94'tür.

Biyotransformasyon:

Sibutramin, sitokrom P450(3A4) izoenzimi ile esas olarak karaciğerde desmetil metabolitleri M₁ ve M₂'ye metabolize olmaktadır. Bu aktif metabolitler hidroksilasyon ve konjugasyon ile metabolize olarak farmakolojik inaktif metabolitlere (M₅ ve M₆) dönüşmektedirler. İşaretlenmiş sibutraminin oral uygulamasını takiben plazma içerisinde bütün pik işaretlenmiş maddeleri; değişmemiş sibutramin (%3), M₁(%6), M₂ (%12), M₅ (%52) ve M₆ (%27) oluşturmaktadır. Lineer farmakokinetik 10 ile 30 mg doz aralığında gösterilmiş olup eliminasyon yarı-ömürlerinde doza bağlı değişimler yoktur ancak plazma konsantrasyonlarında doza bağlı artış görülür. Tekrarlanan dozlar verildiğinde, M₁ ve M₂ metabolitlerinin kararlı-durum konsantrasyonlarına, yaklaşık 2 katı bir birikmeyle 4 günde ulaşılır.

Sibutramin ve metabolitlerinin obez kişilerdeki farmakokinetiği normal kilolu kişilerdekine benzerdir. Şimdiye kadar elde edilen oldukça sınırlı veriler erkeklerdeki ve kadınlardaki farmakokinetik arasında klinik önemi olan bir fark bulunduğuna dair kanıt sağlamamıştır. Sağlıklı yaşlı kişilerde (ortalama 70 yaş) gözlemlenen farmakokinetik profil sağlıklı gençlerde görülene benzemektedir.

Eliminasyon:

Hepatik metabolizma sibutramin ve aktif M₁ ve M₂ metabolitlerinin ana eliminasyon yoludur. Diğer (inaktif) metabolitler primer olarak idrar yoluyla atılır; idrar: dışkı oranı 10:l'dir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik:

Tek doz 15 mg oral sibutramin uygulanan 61-77 yaşları arasındaki yaşlı hastalar ile 19-30 yaşları arasındaki genç hastalarda M₁ ve M₂ plazma konsantrasyonları benzerdir. M₅ ve M₆ inaktif metabolitlerin plazma konsantrasyonları yaşlı hastalarda daha yüksektir; bu farklılıklar klinik açıdan anlamlı derecede değildir.

Pediyatrik:

Sibutraminin güvenliliği ve etkinliği 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda saptanmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

Sibutramin metabolitlerinin (M₁, M₂, M₅ ve M₆) dispozisyonu, tek oral doz sibutramin uygulanan renal fonksiyonun değişik derecelerine sahip hastalarda çalışılmıştır. Sibutramin tek başına ölçülebilir değildir.

Orta-şiddetli derece böbrek yetmezliğine sahip hastalar, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında M_1 aktif metabolitin EAA değerleri % 24 - % 46 daha yüksek ve M_2 aktif metabolitin EAA değerleri ise benzerdir. Karşılaştırmalı çaprazlama çalışması, son evre böbrek yetmezliğine sahip olan diyalizdeki hastaların M_1 aktif metabolitinin EAA değerleri, sağlıklı gönüllülerde ölçülen M_1 aktif metabolitinin EAA değerleri ile benzer iken M_2 aktif metabolitin EAA değerleri sağlıklı gönüllülerde ölçülen değerlerin ($CL_{Cr} \geq 80$ ml/dak.) yaklaşık yarısı kadar olduğunu göstermiştir. M_5 ve M_6 inaktif metabolitlerin EAA değerleri, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında orta derecedeki böbrek yetmezliği olan hastalarda (30 ml/dak. $< CL_{Cr} = 60$ ml/dak) 2 – 3 kat (1-7 kat aralığında) ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ($CL_{Cr} \leq 30$ ml/dak.) 8 – 11 kat (5 – 15 kat aralığında) artmıştır. Karşılaştırmalı çaprazlama çalışması, son evre böbrek yetmezliğine sahip olan diyalizdeki hastalar ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında M_5 ve M_6 inaktif metabolitlerin EAA değerlerinin 22 -23 kat arttığını göstermiştir. Hemodiyaliz işlemi süresince oral dozun yaklaşık % 1'i diyalizatta M_5 ve M_6 'nın kombinasyonu şeklinde geri kazanılırken, M_1 ve M_2 diyalizatta ölçülmemiştir.

Sibutramin son evre böbrek yetmezliğine sahip olan diyalizdeki hastalar dahil şiddetli böbrek yetmezliğine sahip hastalarda kullanılmamalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Tek doz oral 15 mg sibutramin alan orta derecede karaciğer yetmezliği olan 12 hastada, M_1 ve M_2 'nin kombine EEA değerleri sağlıklı deneklere göre %24 artmıştır buna karşın M_5 ve M_6 plazma konsantrasyonları değişmemiştir. Gözlemlenen M_1 ve M_2 konsantrasyonlarındaki değişiklikler hafif - orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlamasını gerektirmez. Sibutramin ağır şiddetli karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Cinsiyet:

Birleştirilmiş oral 15 mg sibutramin dozu uygulanan 54 genç sağlıklı gönüllülerden (37 erkek, 17 kadın) elde edilen farmakokinetik parametreler, ortalama $C_{maks.}$ ($\leq \%19$) ve M_1 ve M_2 'nin EAA değerlerinin ($\leq \%36$) kadınlarda erkeklere göre biraz daha fazla olduğunu göstermiştir. Kadın obez hastalarda, geniş çaplı klinik etkinlik deneyinde yapılan kısmen ani düşümlü yüksek kararlı durum plazma seviyeleri gözlemlenmiştir. Ancak bu farklılıklar klinik açıdan önemli değildir. Cinsiyete dayalı dozaj ayarının yapılmasına gerek yoktur.

İrk:

Obez hastalarda ırk ve kararlı durum M_1 ve M_2 plazma konsantrasyonlarındaki ani düşüş arasındaki ilişki klinik deneye göre incelenmiştir. M_1 ve M_2 için siyah hastaların, Kafkas hastalardan daha yüksek konsantrasyonlara doğru eğilimi olduğu not edilmiştir. Ancak, bu farklılıklar klinik açıdan önem taşımamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Kobaylarda tek doz sonrası görülen sibutramin'in toksisitesi genel anlamda aşırıya kaçmış farmakodinamik etkilerin sonucudur. Uzun süreli tedavi sadece hafif patolojik değişimler ve ikincil veya cins-İlgili bulgularla ilişkilendirilmiştir. Bunu sibutramin'in uygun klinik kullanımı boyunca etkilerini sunamamaları takip eder. Sıçanlarda ve tavşanlarda üreme çalışmaları yürütülmüştür. Tavşanlar üzerinde yürütülen bir çalışma, tedavi gruplarında kontrol gruplarına göre biraz daha yüksek fetal kardiyovasküler anomali oluşumu göstermiştir. Bir başka çalışma ise kontrol grubunda daha az oluşum göstermiştir. Ayrıca önceki tedavi grubunda olmaksızın sonraki tedavi grubu iki minör anomali (maksilla ile jugal kemikleri arasındaki osifiye edilmiş ince ipliksi bağlantı ve aort arkından bazı küçük arterlerin kökeninin aralıklı diziliminde çok az farklılıklar) ile biraz daha fazla fetüse sahiptir.

Bu bulguların insanlarla olan ilişkisi bilinmemektedir. Gebe kişilerde sibutramin'in kullanımı daha araştırılmamıştır. Kapsamlı genetik toksisite testleri sibutramin-indüklenmiş mutajenitesinin olduğuna dair hiçbir kanıt açığa vurmamıştır. Kemirgenlerde yapılan çalışmalar sibutramin'in insanı ilgilendiren kanserojen potansiyele sahip olmadığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz
Kolloidal anhidrus silika (Aerosil 200)
Magnezyum stearat
Hipromelloz 15 cp (E464)
Laktoz monohidrat
Polietilen glikol (PEG 4000)
Titanyum dioksit (E 171)

6.2. Geçimsizlikler:

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü:

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alüminyum-PVC/PE/PVDC opak folyo blister ambalajlarda 28 film tablet bulunmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Ali Raif İlaç San. A.Ş.
İkitelli Organize Sanayi Bölgesi
Haseyad II.Kısım No:228 34306 İkitelli/İstanbul
Tel: 0212 413 04 00 Faks:0212 549 25 50

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

223/19

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.01.2010
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ