

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Sibutramine Teva 15 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une gélule de Sibutramine Teva 15 mg contient 15 mg de chlorhydrate de sibutramine monohydraté (équivalent à 12,55 mg de sibutramine)

Excipient(s) : Lactose monohydraté 168 ,38 mg/gélule

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules de gélatine avec une coiffe jaune avec l'inscription « S » et un corps blanc avec l'inscription « 15». Les gélules contiennent une poudre granuleuse de couleur blanche à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Sibutramine 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/m²,
- Chez les patients présentant un excès pondéral nutritionnel et un IMC supérieur ou égal à 27 kg/m², si d'autres facteurs de risque liés à l'obésité tels qu'un diabète de type 2 ou une dyslipidémie sont présents.

Note:

Sibutramine 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 Sibutramine 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 et du comportement alimentaire 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 Sibutramine. Les patients recevant un traitement par Sibutramine 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 Sibutramine, 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 10 mg de par jour, le matin, à avaler en entier avec un 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 10 mg de sibutramine (définie comme une perte de poids de moins de 2 kg après 4 semaines de traitement) et chez lesquels Sibutramine a été bien toléré, la dose peut être augmentée à 1 gélule par jour de Sibutramine 15 mg.

Chez les patients ayant une réponse inadéquate avec Sibutramine 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).

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 Sibutramine ne sera poursuivi que s'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 contrôle glycémique en cas de diabète de type 2.

La durée du traitement par sibutramine 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 l'un des excipients.
- 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 bipolaire 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).

- Hyperthyroïdie.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Insuffisance rénale sévère et chez les patients dialysés ayant une insuffisance rénale en stade terminal.
- 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).
- 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 d'emploi

Un contrôle de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque doit être effectué chez tous les patients traités par Sibutramine, 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 ≥ 10 battements par minute de la fréquence cardiaque au repos ou d'une augmentation ≥ 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).

Chez les patients présentant un syndrome d'apnées du sommeil, la pression artérielle sera surveillée avec une attention particulière.

En cas d'utilisation de la sibutramine en association avec des sympathomimétiques, voir rubrique 4.5.

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 œdème 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.

Sibutramine 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, sibutramine doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

Bien que seuls les métabolites inactifs soient excrétés par voie rénale, sibutramine doit être utilisé avec prudence en cas d'insuffisance rénale légère à modérée.

Sibutramine 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 sibutramine.

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 qu'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 (y compris gynécologiques, gastro-intestinaux et autres saignements cutanés ou muqueux) 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.

Sibutramine contient du lactose et par conséquent, ne doit pas être utilisé chez les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

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 sibutramine avec des médicaments qui affectent l'activité enzymatique de la CYP3A4 (voir rubrique 5.2). 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 (ASC) 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 inhibe la recapture de la sérotonine (entre autres effets), Sibutramine ne doit pas être utilisé en association à d'autres médicaments qui provoquent également une augmentation des taux cérébraux de sérotonine.

L'utilisation de Sibutramine en association avec d'autres médicaments susceptibles d'augmenter la pression artérielle ou la fréquence cardiaque (comme les sympathomimétiques) 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 Sibutramine doit être effectuée avec prudence chez les patients qui utilisent ce type de médicament.

Sibutramine 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 Sibutramine 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

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 la sibutramine. 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) mais la signification de ces résultats chez la femme n'est pas connue.

Allaitement

En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, l'utilisation de sibutramine 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 Sibutramine 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 nerveux central	Très fréquent	Sécheresse de la bouche Insomnie
	Fréquent	Sensation de tête vide Paresthésies Céphalées Anxiété
Système cardiovasculaire (voir information détaillée ci-dessous)	Fréquent	Tachycardie Palpitations Augmentation de la pression artérielle / hypertension artérielle Vasodilatation (bouffées de chaleur)
Système gastro-intestinal	Très fréquent	Constipation
	Fréquent	Nausées Aggravation de la pathologie hémorroïdaire
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.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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).

En cas d'utilisation de sibutramine chez des patients hypertendus, voir rubriques 4.3 et 4.4.

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:

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Thrombopénie, purpura rhumatoïde (syndrome de Schönlein-Henoch).

Affections du système immunitaire:

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

Affections psychiatriques:

Agitation.

Des cas de dépression ont été rapportés chez des patients présentant ou non des antécédents de dépression (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux:

Convulsions.

Syndrome sérotoninergique lors de l'association avec d'autres agents affectant la libération de sérotonine (voir rubrique 4.5).

Troubles transitoires de la mémoire immédiate.

Affections oculaires:

Troubles de la vision.

Affections cardiaques:

Fibrillation auriculaire, tachycardie paroxystique supraventriculaire.

Affections gastro-intestinales:

Diarrhées, vomissements, hémorragie gastro-intestinale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Alopécie, rash, urticaire, réactions de saignement cutané (ecchymoses, pétéchies).

Affections du rein et des voies urinaires:

Néphrite interstitielle aiguë, glomérulonéphrite membrano-proliférative, rétention urinaire.

Affections des organes de reproduction et du sein:

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

Investigations:

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.

4.9. Surdosage

Peu de données sont disponibles sur les effets liés au surdosage avec la sibutramine. Les effets indésirables, associés à un surdosage, les plus fréquemment constatés sont la tachycardie, l'hypertension, les céphalées et les vertiges. Le traitement doit faire appel aux mesures générales utilisées en cas de surdosage, telles que surveillance de l'absence d'obstruction des voies aériennes si nécessaire, surveillance des fonctions cardiovasculaires, et mesures symptomatiques et de soutien générale. 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. Les résultats d'une étude chez des patients dialysés ayant une insuffisance rénale en stade terminal ont montré que les métabolites de la sibutramine n'étaient pas éliminés de façon significative avec l'hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicament contre l'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-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), adrénergiques (β_1 , β_2 , β_3 , α_1 , α_2), dopaminergiques (D₁-like, D₂-like), muscariniques, histaminergiques (H₁) 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 thermogénèse 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 sibutramine agissait sur la perte de poids en stimulant la satiété. Des données montrent également que sibutramine 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 sibutramine 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_{1c}. 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.

Insuffisance rénale:

La distribution des métabolites 1, 2, 5 et 6 de la sibutramine a été étudiée chez des patients ayant une fonction rénale de degré variable. La sibutramine elle-même n'était pas mesurable.

Les aires sous la courbe (ASC) des métabolites actifs 1 et 2 n'étaient généralement pas affectées par l'insuffisance rénale, excepté l'ASC du métabolite 2 chez les patients dialysés ayant une insuffisance rénale en stade terminal; celle-ci était environ la moitié de celle mesurée chez les sujets normaux rénaux ($Cl_{cr} \geq 80$ ml/min). Les ASC des métabolites inactifs 5 et 6 ont augmenté de 2 à 3 fois chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée (30 ml/min $< Cl_{cr} \leq 60$ ml/min), de 8 à 11 fois chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère ($Cl_{cr} \leq 30$ ml/min), et de 22 à 33 fois chez les patients dialysés ayant une insuffisance rénale en stade terminal comparé aux sujets normorénaux. Environ 1 % de la dose orale était retrouvée dans le dialysat sous forme d'une association des métabolites 5 et 6 au cours de l'hémodialyse, alors que les métabolites 1 et 2 n'étaient pas mesurables.

La sibutramine ne doit pas être utilisée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, notamment chez les patients dialysés ayant une insuffisance rénale en stade terminal.

Insuffisance hépatique:

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 isoenzyme 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 préclinique

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 fœtus 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 fœtus 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

Contenu de la gélule :

Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Lactose monohydraté
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule:

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

Encre d'impression (mélange d'Opacode Noir (S-1-17822) et d'Opacode Noir (S-1-17823))

Opacode Noir (S-1-17822) :

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Gomme laque 45% (20% estérifiée) dans l'éthanol
Oxyde de fer noir (E172)

Opacode Noir (S-1-17823) :
Gomme laque 45% (20% estérifiée) dans l'éthanol
Oxyde de fer noir (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVdC//Aluminium) contenant 7, 28, 30, 56, 60, 98, ou 100 gélules. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE349325

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Date de mise à jour du RCP : août 2009.

Date de l'approbation du RCP: octobre 2009.