

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ LINDAXA 10

(ЛИНДАКСА 10 mg капсули, твърди)

LINDAXA 15

(ЛИНДАКСА 15 mg капсули, твърди)

ИАЛ
ОДОБРЕНО!
ДАТА 03. 11. 08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула LINDAXA 10 съдържа 10 mg сибутрамин хидрохлорид монохидрат (*sibutramine hydrochloride monohydrate*), еквивалентен на 8,37 mg сибутрамин (*sibutramine*).

Всяка капсула LINDAXA 15 съдържа 15 mg сибутрамин хидрохлорид монохидрат (*sibutramine hydrochloride monohydrate*), еквивалентно на 12,55 mg сибутрамин (*sibutramine*).

Помощни вещества: лактоза, сънсет жълто FCF (110) и др.

За пълния списък на помощните вещества, вж. т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда.

Описание на продукта:

LINDAXA 10: твърди желатинови капсули, жълта долна част и кафява горна част с отпечатък "10", съдържаща почти бял прах.

LINDAXA 15: твърди желатинови капсули, жълта долна част и синя горна част с отпечатък "15", съдържаща почти бял прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Lindaxa е предназначен за допълнителна терапия към програма за намаляване на телесното тегло на:

- пациенти със затлъстяване от прехранване и индекс на телесната маса (BMI) 30 kg/m^2 и повече;

- пациенти с наднормено тегло (BMI 27 kg/m^2 и повече) и съпътстващи рискови фактори като захарен диабет, тип II или дислипидемия.

Забележка:

Лекарственият продукт Lindaxa може да бъде предписан само на пациенти, които не са отговорили адекватно на подходящия за тях понижаващ теглото режим, т.е. на пациенти, които са имали затруднения да достигнат или задържат повече от 5% понижение на телесното си тегло в продължение на 3 месеца.

Лечението трябва да бъде част от дългосрочен комплексен терапевтичен подход за понижаване на телесното тегло под наблюдение на лекар с опит в лечението на затлъстяването. Подходящият подход към лечението на затлъстяването трябва да



включва промени в диетата и поведението, както и повишена физическа активност. Такъв комплексен подход е необходим за постигане на трайна промяна в навиците на хранене и в поведението, които са в основата на дългосрочно поддържане на пониженото телесно тегло след прекратяване приема на *Lindaxa*. Пациентите трябва да променят стила си на живот още докато приемат *Lindaxa*, така че да са в състояние да поддържат телесното си тегло и след прекратяване приема на медикамента. Те трябва да бъдат информирани, че ако не успеят да постигнат това, може отново да увеличат теглото си. След като се прекрати приема на *Lindaxa*, проследяването от страна на лекаря е препоръчително.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни: Първоначалната доза е 1 капсула *Lindaxa* 10, еднократно дневно, сутрин, независимо от храненето. Капсулата се приема цяла с малко количество вода (например чаша вода). Капсулите могат да се приемат както със, така и без храна.

При пациенти с неадекватен отговор към лечението (дефиниран като по-малко от 2 kg понижение на телесното тегло след 4 седмици лечение) дозировката може да бъде увеличена до една капсула *Lindaxa* 15 еднократно дневно, ако дозата от 10 mg е била понесена добре.

Лечението трябва да се прекрати при пациенти, които не са отговорили адекватно на *Lindaxa* 15 (дефиниран като по-малко от 2 kg понижение на телесното им тегло след 4 седмици лечение). В тези случаи е налице повишен риск от нежелани лекарствени реакции (виж раздел 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“).

Продължителност на лечението:

Лечението трябва да бъде прекратено при пациенти, които не са отговорили адекватно, т.е. чието понижаване на телесното тегло за период от 3 месеца след започването на лечението е било по-малко от 5% от тяхното първоначално телесно тегло.

Лечението не трябва да се продължава при пациенти, които отново са наддали 3 kg или повече, след като преди това са понижали теглото си.

При пациенти със съпътстващи заболявания се препоръчва лечението с *Lindaxa* да бъде продължавано единствено ако понижаването на теглото е свързано с други клинични ползи, като например подобрене в липидния профил при пациенти с дислипидемия или нормализиране нивото на кръвна захар при пациенти със захарния диабет, II тип.

Lindaxa може да бъде прилагана за период до една година. Няма данни по отношение ефективност и безопасност при употреба в продължение на повече от една година.

4.3. Противопоказания

- Известна свръхчувствителност към *sibutramine hydrochloride monohydrate* или към някое от помощните вещества;
- Органни причини за затлъстяване;
- Анамнестични данни за сериозни разстройства на храненето (апогехия или *bulimia*);
- Психични заболявания - *sibutramine* е показал потенциална антидепресантна активност при изпитвания върху животни и следователно, не може да се изключи възможността *sibutramine* да индуцира маниен епизод при пациенти с биполарно ефективно разстройство;
- Синдром на Gilles de la Tourette;



- Едновременна употреба (или употреба в предходните 2 седмици) на моноаминооксидазни инхибитори или на други централно действащи лекарствени продукти за лечение на психични заболявания (като например антидепресанти, антипсихотици), медикаменти за лечение на нарушения на съня (tryptophan) или за понижаване на телесното тегло;
- Анамнестични данни за исхемична болест на сърцето, застойна сърдечна недостатъчност, тахикардия, периферна артериалнооклузивна болест, сърдечна аритмия или мозъчносъдова болест (инсулт или преходно нарушение на мозъчното кръвообращение);
- Неадекватно контролирана артериална хипертония ($> 145/90$ mmHg; виж раздел 4.4 „Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба“);
- Хипертиреозидизъм;
- Тежка чернодробна недостатъчност;
- Тежка бъбречна недостатъчност и пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа;
- Доброкачествена хиперплазия на простатата със задръжка на урина;
- Феохромоцитом;
- Закритоъгълна глаукома;
- Анамнестични данни за злоупотреба с наркотици, лекарствени продукти или алкохол;
- Бременност и кърмене (виж раздел 4.6 "Бременност и кърмене");
- Деца и юноши под 18-годишна възраст, поради недостатъчност на данните;
- Пациенти на възраст над 65 години, поради недостатъчност на данните.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Sibutramine може да причини значително повишаване на кръвното налягане при някои пациенти. Затова, кръвното налягане и сърдечната честота трябва да се следят при всички пациенти. По време на първоначалните 3 месеца от лечението тези параметри трябва да бъдат проследявани на всеки 2 седмици; между месеци 4 и 6 тези параметри трябва да бъдат проследявани веднъж месечно, а след това редовно на максимални интервали от по 3 месеца. Лечението трябва да бъде преустановено при пациенти, които по време на две последователни визити са имали повишение на сърдечната честота ≥ 10 удара в минута или на систолно/диастолно артериално налягане с ≥ 10 mmHg. При пациенти с хипертония и с добър контрол преди това, ако артериалното налягане надхвърли 145/90 mmHg при две последователни отчитания, лечението трябва да бъде преустановено (виж раздел 4.8 "Нежелани лекарствени реакции, сърдечносъдова система"). При пациенти със синдром на сънна апнея артериалното налягане трябва да бъде мониторирано особено внимателно.

- За употребата на sibutramine съвместно със симпатомиметици, виж раздел 4.5.
- Макар sibutramine да не е бил свързан директно с първична белодробна хипертония, с оглед на общите рискове при лекарствените продукти против затлъстяване, е важно да се внимава за симптоми като прогресираща диспнея, гръдна болка и отоци по глезените по време на рутинните контролни прегледи. Пациентите трябва да бъдат съветвани да се обърнат незабавно към лекар, ако се появят такива симптоми.
- Lindaха трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия.



- При оценката на sibutramine са били установявани повишени плазмени нива при пациенти с лека до умерена чернодробна недостатъчност. Не са били съобщавани никакви нежелани лекарствени реакции при такива пациенти и sibutramine може да се прилага, но с повишено внимание при такива пациенти.

- Въпреки че, посредством бъбреците се екскретират единствено неактивни метаболити sibutramine трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерена бъбречна недостатъчност.

- Sibutramine трябва да се прилага с повишено внимание при анамнеза за моторни или вербални тикове.

- Жените в детородна възраст трябва да прилагат достатъчно ефективна контрацепция, докато употребяват Lindaxa.

- Налице е възможност за възникване на зависимост при едновременното приемане на лекарствени продукти, действащи върху централната нервна система (ЦНС). Въпреки това, наличната клинична информация не е показала никакви данни за лекарствена зависимост при едновременното им приемане със sibutramine.

- Налице е обща загриженост, че определени лекарствени продукти против затлъстяване се свързват с повишен риск от сърдечна валвулопатия. Въпреки това, наличната клинична информация не е показала никакви данни за повишена честота на валвулопатия по отношение на sibutramine.

- Лечението с медикамента Lindaxa е противопоказано при пациентите с анамнеза за сериозни нарушения на храненето, като anorexia nervosa и bulimia nervosa. Няма налични данни по отношение на sibutramine при лечението на пациенти с пристъпно (компулсивно) разстройство на храненето.

- Sibutramine трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с откритоъгълна глаукома и при онези, които са с риск от повишено вътреочно налягане, като например случаите с фамилна анамнеза.

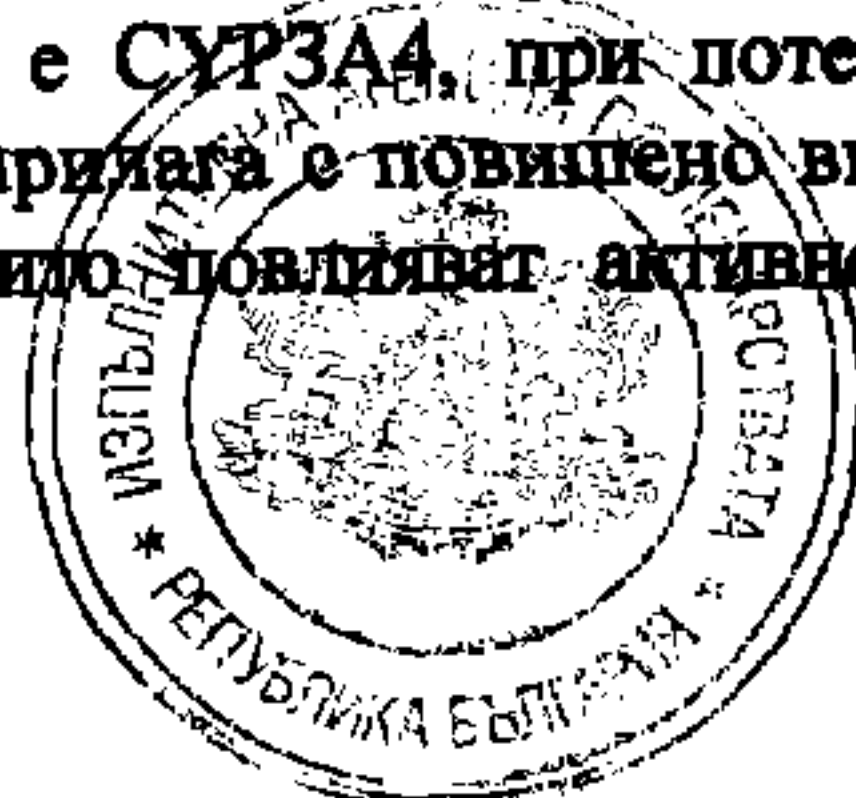
- Подобно на други агенти, които инхибират серотониновото обратно захващане, налице е повишен риск от кървене (включващи генекологично, гастроинтестинално, кожно или лигавично кървене). Следователно, sibutramine трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, предразположени към епизоди на кървене и при онези, получаващи съпътстващи лекарствени продукти, които влияят на хемостазата и върху функциите на тромбоцитите.

- При пациенти на лечение със sibutramine рядко са били съобщавани случаи на депресия, опити за самоубийство и самоубийство. Следователно, изисква се особено внимание при пациенти с анамнеза за депресия. Ако по време на лечението със sibutramine се проявят признаци или симптоми на депресия, трябва да се обсъди прекратяването на приема на sibutramine и започването на съответното подходящо лечение.

- Медикаментът Lindaxa съдържа лактоза и по тази причина не трябва да се употребява при пациенти с редки наследствени прояви на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Sibutramine, както и неговите активни метаболити се елиминират посредством чернодробния метаболизъм. Основният участващ ензим е CYP3A4, при потенциално включване на CYP2C9 и CYP1A2. Lindaxa трябва да се прилага с повишено внимание при едновременна употреба с лекарствени продукти, които повлияват активността на



ензима CYP3A4 (виж раздел 5.2 "Фармакокинетични свойства"). Инхибиторите на CYP3A4 включват ketoconazole, itraconazole, erythromycin, clarithromycin, troleandomycin и cyclosporin. Едновременното прилагане на ketoconazole или erythromycin със sibutramine е повишило плазмените концентрации (AUC) на активните метаболити на sibutramine (съответно с 23% и 10%) в едно изпитване по отношение на взаимодействията. Средните стойности на сърдечната честота са се увеличили с до 2,5 удара в минута повече, отколкото при самостоятелната употреба на sibutramine.

Rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital и dexamethasone са ензимни индуктори на CYP3A4 и могат да ускорят метаболизма на sibutramine, макар това да не е било потвърдено експериментално.

Едновременната употреба на няколко лекарствени продукти, всеки от които повишава нивата серотонина в мозъка, може да доведе до възникването на сериозни взаимодействия. Това явление се нарича серотонинов синдром и може да възникне в редки случаи при едновременната употреба на някои селективни инхибитори на серотониновото обратно захващане (SSRI), едновременно с някои лекарства прилагани за лечение на мигрена (например sumatriptan, dihydroergotamine), или заедно с определени опиоиди (като например pentazocine, pethidine, phentanyl, dexromethorphan) или в случаите на едновременна употреба на два SSRI.

Тъй като sibutramine инхибира серотониновото обратно захващане (заедно с другите си ефекти), Lindaxa не трябва да се употребява едновременно с други лекарствени продукти, които могат да повишат нивата на серотонина в мозъка.

Едновременната употреба на Lindaxa с други лекарствени продукти, които могат да повишат артериалното налягане или сърдечната честота (напр. симпатомиметици), не е била изучавана систематично. Лекарствените продукти от този тип включват определени продукти против кашлица, простуда и алергия (например ephedrine, pseudoephedrine), както и определени деконгестанти (например xylomethazoline). Трябва да се подхожда с внимание при предписването на sibutramine на пациенти, които използват тези лекарствени продукти.

Медикаментът не повлиява ефективността на пероралните контрацептиви.

При единични дози sibutramine приложен едновременно с алкохол, не се наблюдава влошаване на познавателната или психомоторната дейност. Консумацията на алкохол обаче, като цяло не съответства на препоръчаните диетични правила.

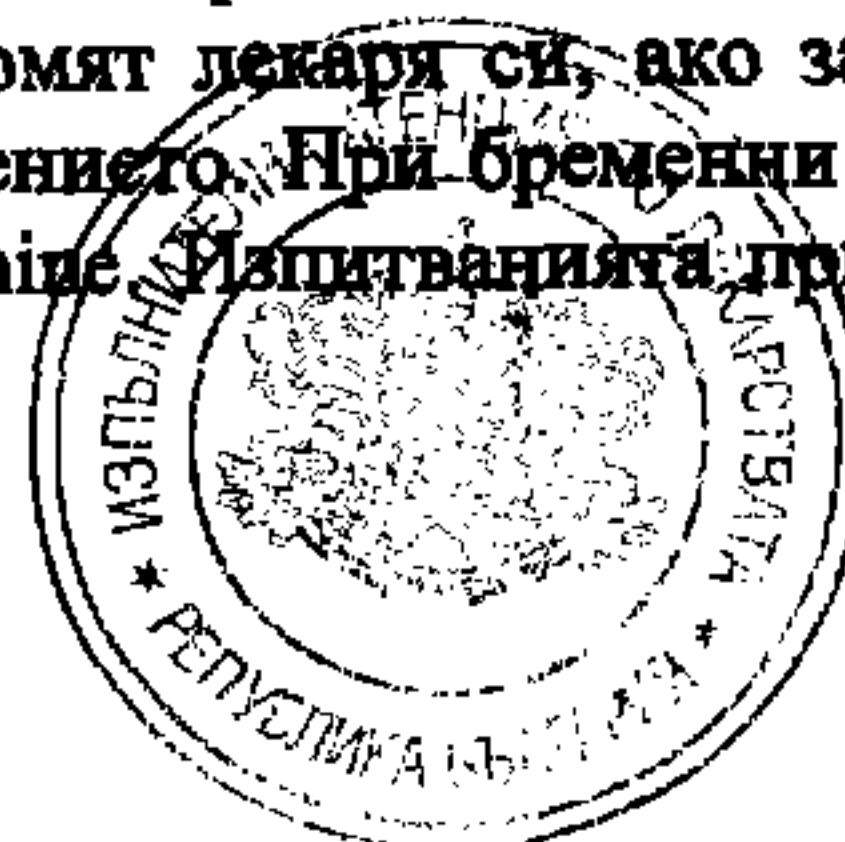
Няма налични данни по отношение на едновременната употреба на sibutramine и orlistat.

Между прекратяването приема на sibutramine и започването на инхибитори на моноаминооксидазата трябва да изминат две седмици.

Инхибитори на моноаминооксидазата могат да бъдат прилагани само след период от поне две седмици след прекратяване на лечението със сибутрамин.

4.6. Бременност и кърмене

Sibutramine не трябва да се употребява по време на бременност. Като цяло се счита за неуместно да се използват лекарствени продукти за понижаване на теглото по време на бременност, затова жените в детеродна възраст трябва да прилагат адекватен метод на контрацепция, докато приемат sibutramine, и да уведомят лекаря си, ако забременеят, или ако възнамеряват да забременеят по време на лечението. При бременни жени не са били провеждани контролирани изпитвания с sibutramine. Изпитванията при бременни



зайци са демонстрирали ефекти върху възпроизводството при дози, токсични за майката (виж раздел 5.3 "Предклинични данни за безопасност"). Значението на тези данни по отношение на хората е неизвестно.

Не е известно дали sibutramine се екскретира в майчиното мляко и поради това употребата му по време на кърмене е противопоказана.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Въпреки че, sibutramine не повлиява психомоторните или познавателните функции при здрави доброволци, всеки централно действащ лекарствен продукт може да наруши способността за преценка, мислене или двигателните умения.

По този причина, пациентите трябва да бъдат предупредени, че способността им да шофират, да работят с машини или да се трудят във високорискова среда може да бъде намалена по време на приема на Lindaxa.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, които са наблюдавани по време на клиничните изпитвания активно вещество sibutramine във фази II/III са представени по анатомични системи на човешкото тяло, както следва: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); много редки ($< 1/10\ 000$), неизвестни (не могат да се оценят от наличните данни).

Класификацията на MedDRA, система орган клас	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на сърдечносъдова система (виж подробна информация по-долу)	Чести	Тахикардия Палпитации Повишено кръвно налягане/Хипертония Вазодилатация (топли вълни)
Нарушения на храносмилателна система	Много чести	Запек Сухота в устата
	Чести	Гадене Утежняване на хемороидите
Централна нервна система	Много чести	Безсъние
	Чести	Световъртеж Парестезия Главоболие Тревожност
Кожа и подкожни тъкани	Чести	Изпотяване
Сетивни функции	Чести	Промяна на вкуса

Сърдечносъдова система

Било е отчитано средно увеличение на систоличното и диастоличното артериално налягане с 2-3 mmHg и средно увеличение на сърдечната честота с 3 удара в минута. В отделни



случаи не могат да се изключат и по-значителни увеличения на артериалното налягане и сърдечната честота.

Всички клинично значими увеличения на артериалното налягане и сърдечната честота са с тенденция да се проявяват рано в курса на лечението (по време на първите 4-12 седмици). В тези случаи лечението трябва да се прекрати (виж раздел 4.4 "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

За употребата на Lindaха при пациенти с хипертония - виж раздели 4.3 "Противопоказания" и 4.4 "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба".

Клинично значимите нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в клиничните изпитвания и след началото на лечението с продукти, съдържащи sibutramine по време на рутинната клинична практика са:

Нарушения на кръвната и лимфната системи:
Тромбоцитопения, пурпура на Schonlein-Henoch

Сърдечносъдови нарушения:
Предсърдно мъждене, пароксизмална суправентрикуларна тахикардия

Нарушения на имунната система:
Били са отчетени реакции на алергична свръхчувствителност, вариращи от леки кожни обриви и уртикария до ангиоедем и анафилаксия.

Психични нарушения:
Превъзбуденост
Депресия при пациенти, както със, така и без предхождаща анамнеза за депресия (виж раздел 4.4).

Нарушения на нервната система:
Епилептични припадъци (рядко)
Серотонинов синдром при едновременно приложение на други средства, повлияващи серотониновото освобождаване (раздел 4.5).
Преходно краткотрайно нарушение на паметта.

Зрителни нарушения:
Замъгляване на зрението

Храносмилателни нарушения:
Диария, повръщане (често), стомашночревни кръвоизливи.

Увреждания на кожата и подкожната тъкан:
Обриви и уртикария (често), алоpecia, кожни кръвоизливи (екхимози, петехии)

Нарушения на бъбреците и отделителната система:
Остър интерстициален нефрит, мезангиокапилярен гломерулонефрит, задръжка на урина



Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези:

Аномалии в еякулацията/оргазма, импотентност, нарушения в менструалния цикъл, метрорагия

Лабораторни изследвания:

Обратимо повишаване на чернодробните ензими (често)

Други:

Рядко са били наблюдавани симптоми на отнемане, като главоболие и повишен апетит. Няма доказателства за синдром на отнемане или абсистенция, или промени на настроението при прекратяване на лечението.

4.9. Предозиране

Опитът с предозиране на *sibutramine* е ограничен. Най-често проявените нежелани реакции, свързани с предозирането са тахикардия, хипертония, главоболие и замаяност.

Лечението трябва да се състои в общите мерки, прилагани при лечението на предозиране, като поддържане проходимостта на дихателните пътища, следене на сърдечносъдовите функции и общи симптоматични и поддържащи мерки. Ранното прилагане на активен въглен може да забави резорбцията на *sibutramine*. Препоръчително е да се извърши стомашна промивка. При пациентите с повишено артериално налягане или тахикардия може да е показано приложение на бета-блокери, но то трябва да става при повишено внимание.

Резултатите от проучвания на пациенти с терминална бъбречна недостатъчност, на диализа показват, че метаболитите на *sibutramine* не се елиминират в задоволителна степен чрез хемодиализа.

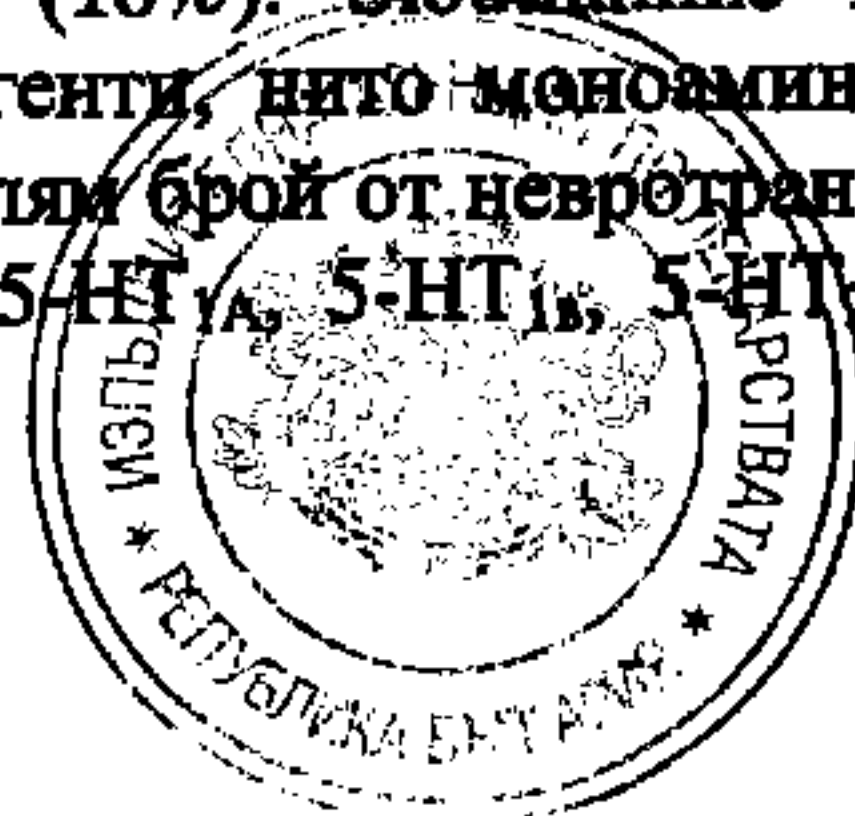
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти против затлъстяване - с централно действие.

АТС код: A08A A10

Sibutramine проявява своите терапевтични ефекти предимно посредством своите активни вторични и първични аминокиселини метаболити (метаболит 1 и метаболит 2), които са инхибитори на обратното захващане на *noradrenaline*, *serotonin* (5-hydroxytryptamine; 5-HT) и *dopamine*. В човешката мозъчна тъкан метаболит 1 и метаболит 2 са приблизително три пъти по-силни като *in vitro* инхибитори на обратното захващане на *noradrenaline* и *serotonin*, отколкото на обратното захващане на *dopamine*. В плазмените проби, взети от третирани със *sibutramine* доброволци е установено значимо инхибиране както на обратното захващане на *noradrenaline* (73%), така и на *serotonin* (54%), без значимо инхибиране на захващането на *dopamine* (16%). *Sibutramine* и неговите метаболити не са нито моноамино-освобождаващи агенти, нито моноаминооксидазни инхибитори. Те не прижеват никакъв афинитет към голям брой от невротрансмитерните рецептори, включително серотонинергичните (5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}),



адренергичните (β_1 , β_2 , $\beta_3, \alpha_1, \alpha_2$), допаминергичните (D_1 - подобни, D_2 - подобни), мускариновите, хистаминовите (H_1), бензодиазепиновите и NMDA рецепторите.

При животински модели, използващи както слаби така и затлъстели плъхове, sibutramine води до понижаване наддаването на тегло. Смята се, че това е резултат от неговото повлияване върху приема на храната, вероятно върху усилването на усещането за ситост, а също и повишената термогенеза допринася за понижаване на теглото. За тези ефекти е било доказано, че се опосредстват чрез инхибирането на обратното захващане на noradrenaline и serotonin (5-HT).

В клиничните изпитвания при хора sibutramine показва, че води до понижаване на теглото чрез усилване на усещането за ситост. Налице има също така и данни, които демонстрират термогенезисен ефект на sibutramine посредством облекчаване на адаптивното понижаване на метаболитния ритъм в покой през периода на понижаване на телесното тегло. Понижаването на телесното тегло, предизвикано от sibutramine, се съпровожда от благоприятни промени в серумните липиди и в гликемичния контрол при пациенти с дислипидемия и съответно захарен диабет, тип II.

При пациенти със затлъстяване и захарен диабет, тип II понижаването на телесното тегло, предизвикано от sibutramine, е било асоциирано със средно понижаване от 0.6% (единици) по отношение на HbA_{1c} . Подобно, при пациенти със затлъстяване и с дислипидемия, понижаването на телесното тегло е било асоциирано с повишаване на HDL холестерола с около 12-22% и понижаване на триглицеридите с около 9-21%.

5.2. Фармакокинетични свойства

Sibutramine се резорбира добре и интензивно се метаболизира в черния дроб на първо преминаване. Пикови плазмени нива (C_{max}) са били достигнати 1,2 часа след еднократно перорално прилагане от 20 mg sibutramine chloride monohydrate. Времето на полуживот на основното съединение е 1,1 часа. Фармакологично активните метаболити 1 и 2 достигат C_{max} за три часа с времена на полуелиминиране от 14 и съответно 16 часа. В дозовия диапазон между 10 и 30 mg е била демонстрирана линейна кинетика без дозовисими промени във времената на полуелиминиране, но с дозовисими промени в плазмените концентрации. При многократно дозиране равновесните концентрации на метаболити 1 и 2 се достигат за 4 дни с приблизително двукратно натрупване.

Фармакокинетиката на sibutramine и неговите метаболити при пациенти със затлъстяване е подобна на онази при субекти с нормално тегло. Относително ограничените данни, налични засега, не дават никакво доказателство за клинично значима разлика между фармакокинетиката при мъже и жени.

Фармакокинетичният профил, наблюдаван при хора в напреднала възраст (средна възраст 70 години) е бил подобен на този, наблюдаван при млади здрави субекти.

Чернодробно нарушение

При субекти с умерено чернодробно увреждане, бионаличността на активните метаболити е била с 24% по-висока след прилагане на доза sibutramine. Свързването на sibutramine и неговите метаболити 1 и 2 с плазмените протеини възлиза приблизително на 97%, 94% и, съответно, 94%. Чернодробният метаболизъм е главният път на елиминиране на sibutramine и неговите активни метаболити 1 и 2. Други (неактивни)



метаболити се екскретират посредством урината и изпражненията при съотношение на урина спрямо изпражнения 10:1.

Бъбречна недостатъчност

Елиминирането на метаболитите 1, 2, 5 и 6 на sibutramine е бил проучен при пациенти в различна степен на бъбречна недостатъчност. Самият sibutramine може да се измери.

Плазмените концентрации (AUC) на активните метаболити 1 и 2 като цяло не се повлияват от бъбречните нарушения, с изключение на AUC на метаболит 2 при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа, при който измерените стойности са приблизително наполовина от този при нормални субекти ($CL_{Cr} \geq 80$ mL/min). AUC на неактивните метаболити 5 и 6 нараства 2-3 пъти при пациенти с умерена недостатъчност ($30 \text{ mL/min} < CL_{Cr} \leq 60 \text{ mL/min}$), 8-11 пъти при пациенти с тежка недостатъчност ($CL_{Cr} \leq 30 \text{ mL/min}$) и 22-33 пъти при пациенти с терминална недостатъчност, на диализа в сравнение с здрави субекти. Приблизително 1% от пероралната доза се открива в диализата като комбинация от метаболитите 5 и 6 при хемодиализа, докато метаболитите 1 и 2 не са били измерени в диализата.

Sibutramine не трябва да се използва при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, включително терминална бъбречна недостатъчност на диализа.

In vitro проучвания с чернодробни микрозоми показват, че CYP3A4 е основният изоензим от системата на цитохром P450, отговорен за метаболизма на sibutramine. In vitro, не е имало данни за афинитет към CYP2D6, един ензим с нисък капацитет, участващ във фармакокинетичните взаимодействия с различни медикаменти. Други проучвания in vitro са показали, че sibutramine не притежава значим ефект върху активността на основните изоензими на P450, включително и CYP3A4. Било е демонстрирано (in vitro), че CYP450 изоензимите, участващи в по-нататъшния метаболизъм на метаболит 2, са CYP3A4 и CYP2C9. Макар понастоящем да не съществуват данни, възможно е CYP3A4 също да участва в по-нататъшния метаболизъм на метаболит 1.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсичността на sibutramine, наблюдавана след единични дози при експериментални животни, главно е резултат на прекомерно засилено фармакодинамично действие. Продължителното приложение е свързано само с леки патологични промени и вторични или видовоспедифични находки. От това следва, че не се очаква те да доведат до проблеми при правилната клинична употреба на sibutramine. Репродуктивни изпитвания са били провеждани при плъхове и зайци. При зайците само едно изпитване демонстрира леко повишена честота на фетални сърдечносъдови аномалии в третираната група в сравнение с контролната група, докато друго изпитване демонстрира понижена честота в сравнение с контролната група. В друго изпитване третираната група е имала малко повече фетуси с по две леки аномалии (тънка като нишка осифицирана връзка между максилата и зигоматичните кости, както и съвсем леки различия в разстоянията между корените на някои малки артерии, излизащи от аортната дъга). Значението на тези находки по отношение на хората не е известно. Употребата на sibutramine по време на бременност не е била изследвана при човека. Подробните изследвания върху генната токсичност не установяват данни за индуцирана от sibutramine мутагенност. Изпитванията при гризачи установяват, че sibutramine не притежава канцерогенен потенциал, значим за човека.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата: лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, силициев диоксид, колоиден безводен, магнезиев стеарат.

Капсула 10 mg: желатин, квинолиново жълто (E 104), сънсет жълто FCF (E 110), титаниев диоксид (E 171), черен железен оксид (E 172), червен железен оксид (E 172), опакод черен S-1-27794 или TekPrint™ SW-9008 черно мастило*.

Капсула 15 mg: желатин, квинолиново жълто (E 104), сънсет жълто FCF (E 110), индиго кармин (E 132), титаниев диоксид (E 171), опакод черен S-1-27794 или TekPrint™ SW-9008 черно мастило*.

* Състав за отпечатването

S-1-27794 OPACODE BLACK: шеллак Glaze-47.5% (22% Esterified) in IMS 74 OP, черен железен оксид JPE (E172)

TekPrint™ SW-9008 черно мастило: шеллак, калиев хидроксид, черен железен оксид (E172)

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Съхранение

Да се съхранява при температура под 30°C. Да се съхранява в оригинална опаковка за да се предпази от влага.

6.5. Вид на опаковката

Блистер PVC/PVDC/Алуминий, картонена кутия.

Размер на опаковката: 30 и 90 капсули

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Указание за употреба и изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva a.s.,

U kabelovny 130

102 37 Prague 10,

Чешка Република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Lindaxa 10:

Lindaxa 15:



**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО
ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТ
080625**

