

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr APO-SIBUTRAMINE

(chlorhydrate de sibutramine monohydraté)

Capsules de 10 mg et de 15 mg

Anorexigène/Anti-obésité

**APOTEX INC.
150 Signet Drive
Weston, Ontario
M9L 1T9**

**DATE DE PRÉPARATION :
29 juillet 2008**

**DATE DE RÉVISION :
10 novembre 2009**

Table des matières

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
RÉACTIONS INDÉSIRABLES.....	11
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	21
SURDOSE.....	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
RANGEMENT ET STABILITÉ	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....	29
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	29
ESSAIS CLINIQUES	30
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	33
TOXICOLOGIE	38
REFERENCES	45
PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS.....	46

^{Pr}**APO-SIBUTRAMINE**
(chlorhydrate de sibutramine monohydraté)

PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme / Teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules de 10 mg et de 15 mg	silice colloïdale; monohydrate de lactose; stéarate de magnésium; cellulose microcristalline en capsule de gélatine dure [contiennent Bleu FD&C n° 2 (capsules de 10 mg seulement), Jaune D&C n° 10 (capsules de 15 mg seulement), laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane]. <i>Cette liste d'ingrédients non médicinaux est complète.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-SIBUTRAMINE (chlorhydrate de sibutramine monohydraté) est indiqué comme traitement d'appoint dans le cadre d'un programme de prise en charge du poids chez :

- les patients obèses dont l'indice de masse corporelle (IMC) initial est de 30 kg/m² ou plus
- les patients obèses dont l'IMC initial est de 27 kg/m² ou plus, en présence d'autres facteurs de risque (p. ex. : hypertension maîtrisée, diabète de type 2, dyslipidémie, masse grasse viscérale).

Restriction à la distribution

- Le chlorhydrate de sibutramine monohydraté doit être réservé aux patients n'ayant pas répondu à un traitement par régime alimentaire amaigrissant utilisé seul.

Gériatrie (> 65 ans) :

Pour un bref exposé à ce sujet, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Gériatrie**

Pédiatrie (< 18 ans) :

Pour un bref exposé à ce sujet, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Pédiatrie.**

Le **tableau 1** présente l'indice de masse corporelle (IMC) en fonction d'une gamme de tailles et de poids.

On calcule l'IMC en divisant le poids du patient, exprimé en kg, par la taille du patient, exprimée en mètres, au carré.

Les conversions métriques s'obtiennent comme suit : livres ÷ 2,2 = kg; pieds x 0,3048 = mètres; pouces x 0,0254 = mètres.

Tableau 1. Indice de masse corporelle (IMC), kg/m²

		TAILLE, pi/po (m)																
		4'10" (1,47)	4'11" (1,50)	5'0" (1,52)	5'1" (1,55)	5'2" (1,57)	5'3" (1,60)	5'4" (1,63)	5'5" (1,65)	5'6" (1,68)	5'7" (1,70)	5'8" (1,73)	5'9" (1,75)	5'10" (1,78)	5'11" (1,80)	6'0" (1,83)	6'1" (1,85)	6'2" (1,88)
POIDS, lb (kg)	120 (54,5)	25	24	23	23	22	21	21	20	19	19	18	18	17	17	16	16	15
	130 (59,1)	27	26	25	25	24	23	22	22	21	20	20	19	19	18	18	17	17
	140 (63,6)	29	28	27	27	26	25	24	23	23	22	21	21	20	20	19	19	18
	150 (68,2)	31	30	29	28	27	27	26	25	24	24	23	22	22	21	20	20	19
	160 (72,7)	34	32	31	30	29	28	28	27	26	25	24	24	23	22	22	21	21
	170 (77,3)	36	34	33	32	31	30	29	28	27	27	26	25	24	24	23	22	21
	180 (81,8)	38	36	35	34	33	32	31	30	29	28	27	27	26	25	24	24	23
	190 (86,4)	40	38	37	36	35	34	33	32	31	30	29	28	27	27	26	25	24
	200 (90,9)	42	40	39	38	37	36	34	33	32	31	30	30	29	28	27	26	26
	210 (95,5)	44	43	41	40	38	37	36	35	34	33	32	31	30	29	29	28	27
	220 (100,0)	46	45	43	42	40	39	38	37	36	35	34	33	32	31	30	29	28
	230 (104,5)	48	47	45	44	42	41	40	38	37	36	35	34	33	32	31	30	30
	240 (109,1)	50	49	47	45	44	43	41	40	39	38	37	36	35	34	33	32	31
	250 (113,6)	52	51	49	47	46	44	43	42	40	39	38	37	36	35	34	33	32
	260 (118,2)	54	53	51	43	48	46	45	43	42	41	40	38	37	36	35	34	33
	270 (122,7)	57	55	53	51	49	48	46	45	44	42	41	40	39	38	37	36	35
	280 (127,3)	59	57	55	53	51	50	48	47	45	44	43	41	40	39	38	37	36
290 (131,8)	61	59	57	55	53	51	50	48	47	46	44	43	42	41	39	38	37	
300 (136,4)	63	61	59	57	55	53	52	50	49	47	46	44	43	42	41	40	39	
310 (140,9)	65	63	61	59	57	55	53	52	50	49	47	46	45	43	42	41	40	
320 (145,5)	67	65	63	61	59	57	55	53	52	50	49	47	46	45	43	42	41	

- Les patients dont l'IMC est ≥ 30 peuvent être candidats au traitement par APO-SIBUTRAMINE
- Les patients dont l'IMC se situe entre 27 et 29 peuvent être candidats au traitement par APO-SIBUTRAMINE s'ils présentent d'autres facteurs de risque (p. ex. : hypertension, diabète, taux de cholestérol élevé, tour de taille important).

Le traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté ne doit être prescrit que dans le cadre d'une approche thérapeutique intégrée à long terme visant la perte de poids et le maintien de la perte de poids, sous la surveillance d'un médecin compétent dans le traitement de l'obésité. Une approche adaptée à la prise en charge de l'obésité doit inclure des changements alimentaires et comportementaux, ainsi qu'une augmentation de l'activité physique. Cette approche intégrée est essentielle aux changements durables des habitudes alimentaires et du comportement, éléments fondamentaux au maintien à long terme de la perte de poids une fois qu'on arrête l'administration du chlorhydrate de sibutramine monohydraté. Les patients doivent modifier leur mode de vie pendant le traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté afin de maintenir leur poids une fois qu'ils arrêtent le traitement pharmacologique. On doit les aviser du fait que dans le cas contraire, ils reprendront le poids perdu. On recommande une surveillance continue du patient par le médecin, même après l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté.

L'innocuité et l'efficacité du traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté au-delà d'un an n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation ou des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section sur les **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

- APO-SIBUTRAMINE (chlorhydrate de sibutramine monohydraté) est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque congestive, d'arythmies ou de maladie vasculaire cérébrale (accident vasculaire cérébral ou AIT), voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Le chlorhydrate de sibutramine monohydraté est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension mal maîtrisée (> 145/90 mm Hg) ou instable (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- Le chlorhydrate de sibutramine monohydraté est contre-indiqué en présence de trouble important de l'alimentation, comme l'anorexie mentale ou la boulimie, ou d'antécédents de tels troubles.
- L'utilisation concomitante du chlorhydrate de sibutramine monohydraté et d'autres médicaments produisant une perte pondérale par action centrale est contre-indiquée. (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- L'utilisation concomitante du chlorhydrate de sibutramine monohydraté et d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) est contre-indiquée. On doit attendre au moins 14 jours entre la fin d'un traitement avec un inhibiteur de la MAO et l'instauration du

traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

- L'utilisation concomitante du chlorhydrate de sibutramine monohydraté et de médicaments à action centrale pour le traitement de troubles psychiatriques (comme les antidépresseurs et les antipsychotiques) ou de plantes médicinales (comme le millepertuis ou herbe de Saint-Jean) est contre-indiquée. On doit attendre au moins 14 jours entre la fin de la prise de ces médicaments et l'instauration du traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté. Un délai d'attente de 5 semaines est requis dans le cas de la fluoxétine (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Le chlorhydrate de sibutramine monohydraté est contre-indiqué en cas de maladie psychiatrique. La sibutramine a manifesté un potentiel antidépresseur lors des études sur des animaux, et on ne peut donc exclure qu'elle puisse déclencher un épisode de manie chez les patients atteints de trouble bipolaire.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Il faut exclure les causes organiques d'obésité (p. ex. : une hypothyroïdie non traitée) avant de prescrire du chlorhydrate de sibutramine monohydraté.

Interaction avec les inhibiteurs de la monoamine-oxydase

Le chlorhydrate de sibutramine monohydraté, inhibiteur du recaptage de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline, ne doit pas être utilisé en association avec des IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**). On doit attendre au moins deux semaines après l'arrêt du traitement avec des IMAO avant d'instaurer le traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté. De même, on doit attendre deux semaines après l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté avant d'instaurer un traitement avec des IMAO.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine/inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline et syndrome sérotoninergique

Des cas de syndrome sérotoninergique potentiellement mortels ont été signalés lors de l'emploi concomitant d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ou d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et de triptans. Si un traitement concomitant par APO-SIBUTRAMINE et un ISRS (p. ex. : sertraline, oxalate d'escitalopram et fluoxétine) ou un IRSN (p. ex. : venlafaxine, duloxétine) est justifié sur le plan clinique, il est conseillé de surveiller de près le patient, surtout au départ et lors d'une augmentation de la posologie. Les symptômes du syndrome sérotoninergique comprennent : changements de l'état mental (p. ex. : agitation, hallucinations, coma), instabilité neurovégétative (p. ex. : tachycardie, pression artérielle labile, hyperthermie), aberrations neuromusculaires (p. ex. : hyperréflexie, incoordination) et/ou symptômes digestifs (p. ex. : nausées, vomissements, diarrhées) (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Cancérogenèse et mutagenèse

Pour un bref exposé sur les études précliniques effectuées sur les animaux, voir **TOXICOLOGIE - Carcinogenèse et mutagenèse**.

Appareil cardiovasculaire

Tension artérielle et fréquence cardiaque

APO-SIBUTRAMINE (chlorhydrate de sibutramine monohydraté) augmente de façon marquée la tension artérielle et la fréquence cardiaque chez certains patients. On a observé des hausses de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque en début de traitement : 60 % environ des cas d'augmentation significative ont été détectés au cours du premier mois de traitement et 90 % environ dans les quatre premiers mois du traitement. On doit mesurer la tension artérielle et la fréquence cardiaque avant de commencer le traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté et surveiller ces paramètres à intervalles réguliers par la suite (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Dans des études contre placebo sur l'obésité, l'administration de chlorhydrate de sibutramine monohydraté à raison de 5 à 20 mg une fois par jour a été associée à une augmentation moyenne de tension artérielle systolique et diastolique d'environ 1 à 3 mm Hg par rapport au placebo et à une augmentation moyenne de la fréquence cardiaque de 4 à 5 battements par minute par rapport au placebo. Le pourcentage de patients sous sibutramine présentant une augmentation maintenue et cliniquement significative de la tension artérielle systolique par rapport au placebo variait de 1,7 à 8,4 %. Les chiffres correspondants pour la tension artérielle diastolique allaient de 3,8 à 8,0 %. Le pourcentage de patients sous sibutramine présentant une augmentation de 10 bpm ou plus lors de deux visites consécutives était plus élevé que sous placebo et semblait être proportionnel à la dose (voir le tableau 2). Dans des études contre placebo sur l'obésité précédant la commercialisation, 0,4 % des patients sous chlorhydrate de sibutramine monohydraté ont été retirés des études en raison d'hypertension (TA systolique \geq 160 mm Hg ou TA diastolique \geq 95 mm Hg), comparativement à 0,4 % sous placebo; 0,4 % des patients sous chlorhydrate de sibutramine monohydraté ont été retirés des études en raison de tachycardie (fréquence cardiaque \geq 100 bpm), comparativement à 0,1 % sous placebo.

Il faut mettre fin au traitement, chez les patients chez qui apparaît une augmentation soutenue de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque sous chlorhydrate de sibutramine monohydraté (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Le chlorhydrate de sibutramine monohydraté, qui doit être administré avec précaution aux patients présentant une hypertension bien maîtrisée, est contre-indiqué chez les patients atteints d'hypertension mal maîtrisée ou instable.

Tableau 2. Pourcentage de valeurs aberrantes

Posologie	% Valeurs aberrantes*		
	TAS	TAD	Pouls
Placebo	28,4	15,3	16,1
10 mg	30,1	19,1	29
15 mg	36,8	23,3	39,5

* Les valeurs aberrantes correspondent à une augmentation par rapport aux valeurs initiales ≥ 10 mm Hg lors de deux visites consécutives dans le cas de la TAS, ≥ 10 mm Hg lors de deux visites consécutives dans le cas de la TAD ou ≥ 10 bpm pour la fréquence cardiaque lors de deux visites consécutives.

Maladie cardiovasculaire concomitante

Le chlorhydrate de sibutramine monohydraté a été associé à une augmentation de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle. Le chlorhydrate de sibutramine monohydraté est donc contre-indiqué en présence d'antécédents de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque congestive, d'arythmies ou de maladie vasculaire cérébrale (accident vasculaire cérébral).

Hypertension artérielle pulmonaire et valvulopathie cardiaque

Certains médicaments anti-obésité à action centrale, qui libèrent de la sérotonine aux terminaisons nerveuses et inhibent simultanément son recaptage ont été associés à une hypertension pulmonaire primitive (HPP), trouble rare mais parfois mortel, et à un dysfonctionnement des valvules cardiaques lorsqu'ils étaient utilisés pendant plus de 3 mois. On suppose que le mécanisme selon lequel ces médicaments causent l'HPP et la valvulopathie cardiaque est lié à la libération de sérotonine aux terminaisons nerveuses. APO-SIBUTRAMINE (chlorhydrate de sibutramine monohydraté) est un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, qui ne cause aucune libération de sérotonine. On estime que l'incidence annuelle d'HPP dans la population en général est d'environ 1 ou 2 cas par million de personnes. En raison de cette faible incidence de l'HPP, on ignore pour l'instant si le chlorhydrate de sibutramine monohydraté peut causer cette affection.

L'apparition possible de valvulopathie cardiaque a été spécifiquement étudiée lors d'études cliniques (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). La fréquence de valvulopathie cardiaque sous chlorhydrate de sibutramine monohydraté n'était pas différente de celle observée sous placebo. De plus, la vaste expérience post commercialisation n'a pas révélé d'augmentation de la fréquence du dysfonctionnement des valvules cardiaques. Toutefois, étant donné le nombre limité de patients étudiés, on ignore pour l'instant si le chlorhydrate de sibutramine monohydraté peut causer cette affection.

Étant donné les inquiétudes générales sur les médicaments anti-obésité, il est important de surveiller, lors des visites de suivi, l'apparition de symptômes comme : dyspnée progressive, douleurs thoraciques et œdème malléolaire. Il faut aviser le patient de consulter un médecin immédiatement si ces symptômes apparaissent.

Dépendance/Tolérance

Les données cliniques et l'expérience post commercialisation n'ont pas révélé de signes d'abus avec le chlorhydrate de sibutramine monohydraté.

Hématologie

On a signalé des troubles de la coagulation (saignements) associés aux médicaments qui modifient le recaptage de la sérotonine. On doit user de prudence chez les patients qui prennent aussi des médicaments dont on sait qu'ils affectent l'hémostase ou la fonction plaquettaire (p. ex. : les antipsychotiques atypiques et les phénothiazines, la plupart des antidépresseurs tricycliques, l'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]). Il faut également faire preuve de prudence chez les patients présentant des antécédents de troubles de la coagulation (saignements) ou d'affections prédisposantes.

Foie/voies biliaires/pancréas

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée, l'emploi prudent de chlorhydrate de sibutramine monohydraté n'est conseillé que si les bienfaits cliniques sont supérieurs aux risques.

On n'a pas étudié de façon systématique les patients atteints de dysfonctionnement hépatique grave. On ne doit donc pas utiliser le chlorhydrate de sibutramine monohydraté chez ces patients.

Une perte de poids peut précipiter ou exacerber la formation de calculs biliaires.

Neurologie

Convulsions/Épilepsie

Au cours des études pré commercialisation, les chercheurs ont signalé des convulsions chez < 0,1 % des patients traités par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté. Le chlorhydrate de sibutramine monohydraté doit être utilisé avec précaution en présence d'antécédents de crises convulsives ou d'épilepsie. On doit mettre fin au traitement chez tout patient qui présente des convulsions.

Ophtalmologie

Glaucome

Le chlorhydrate de sibutramine monohydraté peut causer une mydriase et doit donc être utilisé avec précaution chez les patients présentant un glaucome à angle fermé.

Psychiatrie

On a signalé, quoique rarement, des cas de dépression, de psychose, de manie, d'idées suicidaires et de suicide chez des patients qui suivaient un traitement par la sibutramine. Il faut donc porter une attention toute particulière aux patients présentant des antécédents de dépression.

Si des signes ou symptômes de ces manifestations psychiatriques apparaissent durant un traitement par la sibutramine, le médecin doit songer à interrompre ce traitement et à instaurer un traitement approprié.

Reins

APO-SIBUTRAMINE doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. APO-SIBUTRAMINE ne doit pas être administré chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave, y compris les patients atteints d'insuffisance rénale extrême sous dialyse (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Populations particulières

Grossesse

L'emploi du chlorhydrate de sibutramine monohydraté chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet d'études bien conçues ou comportant une comparaison appropriée. L'utilisation de chlorhydrate de sibutramine monohydraté pendant la grossesse n'est pas recommandée. Les femmes en âge de procréer doivent adopter une méthode de contraception fiable pendant la prise de chlorhydrate de sibutramine monohydraté. On doit demander aux patientes d'aviser leur médecin si elles deviennent enceintes ou si elles ont l'intention de le devenir pendant le traitement.

Travail et accouchement

On ignore l'effet du chlorhydrate de sibutramine monohydraté pendant le travail ou l'accouchement sur la mère et le fœtus. On ignore également ses effets sur la croissance, le développement et la maturation fonctionnelle ultérieurs de l'enfant.

Allaitement

On ignore si la sibutramine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Comme on ne dispose d'aucune donnée sur les effets du chlorhydrate de sibutramine monohydraté sur le nourrisson, ce produit n'est pas recommandé chez les mères qui allaitent. On doit demander aux patientes d'aviser leur médecin si elles allaitent leur enfant.

Pédiatrie (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de sibutramine monohydraté chez les patients de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Gériatrie (> 65 ans)

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de sibutramine monohydraté chez les patients de plus de 65 ans n'ont pas été établies.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Aucune épreuve de laboratoire spécifique n'est recommandée.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, le taux de réactions indésirables observé dans les essais peut ne pas refléter le taux observé en pratique et ne devrait pas être comparé au taux observé dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations concernant les effets indésirables provenant d'essais cliniques permettent de préciser les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence.

Dans des études comparatives (placebo), 9,4 % des patients sous APO-SIBUTRAMINE (chlorhydrate de sibutramine monohydraté) (n = 5 335) et 5,9 % des patients sous placebo (n = 2 717) ont abandonné le traitement en raison d'effets secondaires. Dans les études comparatives (placebo) sur l'obésité, les effets secondaires les plus fréquents étaient les suivants : sécheresse de la bouche, anorexie, insomnie et constipation.

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

La plupart des effets secondaires signalés avec la sibutramine sont survenus au début du traitement (au cours des quatre premières semaines), la gravité et la fréquence diminuant avec le temps. En général, ils n'étaient pas graves, n'entraînaient pas l'arrêt du traitement et étaient réversibles.

Les effets secondaires observés dans ces études, survenant chez 1 % des patients sous chlorhydrate de sibutramine monohydraté et plus fréquemment que sous placebo sont présentés dans le tableau 3 :

Tableau 3. Événements apparus, durant ces études, chez $\geq 1\%$ patients sous MERIDIA[®], et plus souvent que sous placebo

SYSTÈME Événement indésirable	Patients obèses participant à des études contrôlées par placebo	
	MERIDIA [®] 10 et 15 mg (n=4 350)	Placebo (n=2717)
ORGANISME ENTIER		
Céphalées	15,1	13,8
Infection	13,1	12,3
Syndrome grippal	7,8	6,7
Blessure accidentelle	4,8	4,3
Douleur abdominale	3,9	3,9
Réaction non évaluée	3,2	2,1
Cervicalgie	1,6	1,6
Réaction allergique	1,1	0,9
APPAREIL CARDIOVASCULAIRE		
Hypertension	2,3	1,8
Tachycardie	2,2	0,5
Vasodilatation	1,6	0,8
Migraine	1,8	1,5
Palpitations	1,6	0,8
APPAREIL DIGESTIF		
Constipation	11	5,1
Nausée	4,6	2,3
Augmentation de l'appétit	3,7	2,4
Anorexie	3,5	1,8
Dyspepsie	3,0	2,9
Gastro-entérite	2,3	1,8
Gastrite	1,7	1,4
Vomissement	1,5	1,2
Trouble rectal	1,5	0,5
Flatulences	1,3	1,2
APPAREIL LOCOMOTEUR		
Arthralgies	3,8	3,7
Trouble articulaire	1,1	0,8
Ténosynovite	1	0,4
SYSTÈME NERVEUX		
Xérostomie	15,9	3
Insomnie	7,3	3,9
Étourdissements	4,9	3,2

SYSTÈME Événement indésirable	Patients obèses participant à des études contrôlées par placebo	
	MERIDIA® 10 et 15 mg (n=4 350)	Placebo (n=2717)
Nervosité	3,2	1,8
Dépression	2,8	2,4
Anxiété	2,6	2,2
Paresthésies	1,2	0,8
Vertige	1,1	0,7
APPAREIL RESPIRATOIRE		
Pharyngite	9,2	8,4
PEAU ET PHANÈRES		
Sudation	4,3	0,9
Éruption cutanée	3,4	2,8
Eczéma	1,2	0,8
Herpès simplex	1,4	1,1
ORGANES DES SENS		
Conjonctivite	1,1	0,7
APPAREIL GÉNITO-URINAIRE		
Métrorragies	1,2	0,8
Cystite	1,0	0,8

Les effets secondaires suivants ont été signalés chez ≥ 1 % de tous les patients sous chlorhydrate de sibutramine monohydraté dans des études pré commercialisation comparatives et non comparatives (n = 6 420).

Organisme entier : asthénie, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, fièvre, douleurs;

Appareil digestif : diarrhée, flatulence, aggravation des hémorroïdes, abcès périodontique, soif.

Métabolisme et nutrition : œdème général, œdème périphérique;

Appareil locomoteur : arthrite, maladie des tendons;

Système nerveux : hypertonie, labilité émotionnelle, névralgie, somnolence;

Appareil respiratoire : bronchite, dyspnée, aggravation de la toux, laryngite, rhinite, sinusite;

Peau et phanères : acné, prurit;

Organes des sens : dysgueusie;

Appareil génito-urinaire : dysménorrhée, troubles menstruels, infection urinaire

Effets secondaires du médicament peu fréquents durant les études cliniques (< 1 %)

Les effets secondaires suivants ont été signalés avec une fréquence 0,1 à < 1 % chez les patients sous chlorhydrate de sibutramine monohydraté dans des études comparatives et non comparatives (n = 6 420).

Organisme entier : distension de l'abdomen, résultats anormaux aux épreuves de laboratoire, abcès, blessure accidentelle, altération des taux hormonaux, carcinome, cellulite, frissons, frissons fébriles, kyste, œdème facial, haleine fétide, obnubilation, hernie, inflammation, sensation de malaise, candidose, maladie des muqueuses, raideur au cou, néoplasme, douleurs rétrosternales, douleurs pelviennes, photosensibilité, état de choc, effet bénéfique inattendu.

Appareil cardiovasculaire : angine, arythmie, bradycardie, bloc de branche, maladie cardiovasculaire, accident vasculaire cérébral, anomalies de l'ECG, extrasystoles supraventriculaires, extrasystoles ventriculaires, fibrillation auriculaire, hémorragie, hypotension, hypotension orthostatique, ischémie cérébrale, phlébite, syncope, troubles vasculaires, troubles vasculaires périphériques, varices.

Appareil digestif : chéilite, cholélithiase, colite, dysphagie, œdème de la langue, entérite, éructations, œsophagite, augmentation de la GGT, troubles digestifs, gingivite, glossite, hémorragie digestive, hémorragie rectale, stéatose hépatique, anomalies de la fonction hépatique, candidose orale, nausées et vomissements, douleurs biliaires, stomatite, selles anormales, troubles de la langue, caries dentaires, ulcère buccal, ulcère gastrique ou duodéal.

Endocrinologie : goitre, hyperthyroïdie, trouble thyroïdien.

Hématologie : anémie, anémie hypochrome, anémie ferriprive, ecchymoses, éosinophilie, leucocytose, leucopénie, adénopathie, lymphocytose, monocytose, érythrocytes anormaux, thrombocythémie, thrombocytopénie.

Métabolisme et nutrition : intolérance à l'alcool, bilirubinémie, augmentation de l'azote uréique du sang, augmentation de la créatine phosphokinase, augmentation de la créatinine, déshydratation, diabète sucré, œdème, goutte, hypercholestérolémie, hyperglycémie, hyperkaliémie, hyperlipidémie, hyperuricémie, hypoglycémie, hypokaliémie, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation des taux de SGOT (AST) et de SGPT (ALT), gain de poids.

- Appareil locomoteur : polyarthrite rhumatoïde, arthrose, trouble osseux, bursite, crampes dans les jambes, myasthénie, myopathie, ostéoporose, douleur osseuse.
- Système nerveux : agitation, akathisie, amnésie, apathie, ataxie, stimulation du SNC, confusion, convulsions, crampes dans les jambes, dépression psychotique, rêves anormaux, euphorie, hostilité, hypo-esthésie, hyperkinésie, baisse de la libido, augmentation de la libido, myoclonie, névrite, névrose, paralysie faciale, paresthésie péri-buccale, troubles de la personnalité, troubles du sommeil, troubles de la pensée, torticolis, tremblements, contractions musculaires.
- Appareil respiratoire : apnée, asthme, épistaxis, hyperventilation, troubles pulmonaires, pneumonie, troubles respiratoires, augmentation des expectorations, altération de la voix.
- Peau et phanères : alopecie, œdème de Quincke, dermatite de contact, troubles auriculaires, dermatomycose, furonculose, troubles pileux, zona, hypertrophie cutanée, troubles unguéaux, néoplasme cutané, nodule cutané, psoriasis, éruption maculopapuleuse, éruption pustuleuse, éruption vésiculeuse, troubles cutané, décoloration de la peau, sécheresse de la peau, urticaire, ulcère cutané.
- Organes des sens : amblyopie, cataracte, surdité, sécheresse des yeux, troubles oculaires, glaucome, hémorrhagie oculaire, iritis, troubles de la sécrétion et de l'écoulement des larmes, otite externe, otite moyenne, douleurs auriculaires, douleurs oculaires, parosmie, trouble de la rétine, acouphènes, troubles vestibulaires, anomalies de la vision.
- Appareil génito-urinaire : albuminurie, aménorrhée, augmentation du volume des seins, dysurie, anomalies de l'éjaculation, épididymite, hémorrhagies vaginales, hématurie, impuissance, incontinence urinaire.

Autres effets secondaires notables

Convulsions

On a signalé des convulsions, comme effet secondaire, chez quatre des 5 335 patients traités par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté (soit 0,1 %) et chez aucun des 2 717 patients ayant reçu un placebo au cours des études pré commercialisation comparatives (placebo) sur l'ob siti . Trois des quatre patients ayant présenté des convulsions avaient des facteurs potentiellement prédisposants (antécédents d'épilepsie dans un cas; tumeur au cerveau diagnostiquée par la suite dans deux cas). La fréquence parmi tous les sujets qui ont reçu du chlorhydrate de sibutramine monohydraté (quatre des 8 208 sujets)  tait inférieure à 0,1 %.

Ecchymoses/troubles de la coagulation (saignements)

On a observé des ecchymoses (bleus) chez 0,7 % des patients traités par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté et chez 0,5 % des patients ayant reçu un placebo dans des études pré commercialisation contrôlées par placebo sur l'obésité. Un patient a présenté des saignements prolongés, mais en petite quantité, pendant une intervention chirurgicale mineure au visage. En raison de son effet sur le recaptage de la sérotonine, le chlorhydrate de sibutramine monohydraté pourrait avoir un effet sur la fonction plaquettaire.

Purpura de Henoch-Schönlein

On a diagnostiqué un purpura de Henoch-Schönlein (de type anaphylactique), au cours d'une étude pré commercialisation sur l'obésité, contrôlée par placebo, après apparition chez un patient d'une éruption du type vascularite aiguë accompagnée d'œdème, pendant son hospitalisation pour septicémie (secondaire à l'infection d'une phlyctène de la main). Le rapport entre cet effet et la prise de chlorhydrate de sibutramine monohydraté a été considéré comme peu probable; la réaction pourrait être liée à l'administration d'antibiotiques intraveineux (flucloxacilline).

Néphrite interstitielle

Une néphrite interstitielle aiguë (confirmée par biopsie) a été signalée chez un patient obèse recevant du chlorhydrate de sibutramine monohydraté pendant les études pré commercialisation. Après l'arrêt du médicament, le sujet a été dialysé et a reçu des corticostéroïdes par voie orale. La fonction rénale s'est normalisée et le patient s'est complètement rétabli.

Glomérulonéphrite membranoproliférative

Un cas de glomérulonéphrite membranoproliférative a été diagnostiqué chez un patient obèse environ cinq semaines après l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté (en raison de céphalées ressemblant à des migraines). Le patient présentait essoufflement, œdème et céphalées; un diagnostic d'insuffisance ventriculaire droite accompagnée d'hypertension a alors été posé, accompagné de signes biochimiques d'insuffisance rénale légère. Le patient a été hospitalisé et la biopsie rénale a révélé une glomérulonéphrite membranoproliférative, ce qui a mené au diagnostic de syndrome néphritique aigu accompagné d'hypertension accélérée. On a considéré comme peu probable le rapport entre ce type histologique de lésion rénale et le médicament.

Troubles du système immunitaire

On a signalé des réactions allergiques d'hypersensibilité allant des éruptions cutanées bénignes et de l'urticaire à l'œdème de Quincke et à l'anaphylaxie.

Épisode psychotique

Dans les études pré commercialisation contrôlées par placebo, on a signalé un cas d'épisode psychotique, apparu à l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté chez un patient qui aurait pu être prédisposé à la psychose. Le patient a été retiré de l'étude en raison d'une augmentation de la fréquence cardiaque et d'une hypertension, puis hospitalisé 2 jours plus

tard, car il présentait des idées délirantes ainsi que des hallucinations visuelles et auditives. L'épisode s'est résolu en moins de cinq jours sous halopéridol et mésylate de benztropine.

Anomalie des paramètres sanguins et biochimiques

Anomalies aux épreuves de laboratoire

Augmentation réversible des enzymes hépatiques. La fréquence d'anomalies du bilan hépatique lors des études contrôlées par placebo était faible (sibutramine, 0,5 %; placebo, 0,2 %), temporaire et sans séquelles cliniques.

Thrombocytopénie

Des anomalies dans la numération plaquettaire ont été enregistrées chez un petit nombre de patients obèses lors études contrôlées par placebo. Tous les patients se sont remis sans séquelles cliniques.

Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Des rapports volontaires d'effets secondaires associés de façon temporaire à l'utilisation de chlorhydrate de sibutramine monohydraté sont présentés ci-dessous. Il est important de souligner que, bien que ces effets soient apparus pendant le traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté, ils pourraient n'avoir aucune relation de cause à effet avec le médicament : rêves anormaux, anomalies de l'éjaculation (orgasme), démarche anormale, anomalies de la vision, alopécie, amnésie, choc anaphylactique, réaction de type anaphylactique, anémie, colère, angine, arthrose, fibrillation auriculaire, vision trouble, bursite, accident vasculaire cérébral, sensation de pression à la poitrine, sensation d'oppression thoracique, cholécystite, cholélithiase, difficulté à se concentrer, confusion, insuffisance cardiaque congestive, aggravation d'une dépression existante, psychose, manie, idéation suicidaire et suicide, dermatite, sécheresse des yeux, ulcère duodéal, épistaxis, éructations, douleurs oculaires, œdème facial, hémorragie digestive, maladie de Gilles de la Tourette, goitre, arrêt cardiaque, ralentissement de la fréquence cardiaque, hématurie, hyperglycémie, hyperthyroïdie, hypo-esthésie, hypoglycémie, hypothyroïdie, impuissance, augmentation de la pression intraoculaire, augmentation de la salivation, augmentation de la fréquence urinaire, occlusion intestinale, leucopénie, baisse de la libido, augmentation de la libido, douleurs dans les membres, adénopathie, manie, métorragie, difficultés à la miction, sautes d'humeur, ulcère buccal, infarctus du myocarde, congestion nasale, cauchemars, otite externe, otite moyenne, pétéchie, photosensibilité des yeux, photosensibilité cutanée, troubles respiratoires, syndrome sérotoninergique, perte de mémoire à court terme, troubles de l'élocution, ulcère gastrique ou duodéal, mort subite inexplicée, tachycardie supraventriculaire, syncope, thrombocytopénie, acouphènes, œdème de la langue, torsades de pointes, accidents ischémiques transitoires, tremblements, contractions musculaires, rétention urinaire, urticaire, céphalées vasculaires, tachycardie ventriculaire, extrasystoles ventriculaires, fibrillation ventriculaire, vertiges, bâillements.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

- L'utilisation concomitante du chlorhydrate de sibutramine monohydraté et d'autres médicaments anti-obésité à action centrale est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).
- L'utilisation concomitante du chlorhydrate de sibutramine monohydraté et d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase (MAO) est contre-indiquée. On doit attendre au moins 14 jours entre la fin d'un traitement avec un inhibiteur de la MAO et l'instauration du traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **CONTRE-INDICATIONS**).
- L'utilisation concomitante du chlorhydrate de sibutramine monohydraté et de médicaments à action centrale pour le traitement de troubles psychiatriques (comme les antidépresseurs et les antipsychotiques) ou de plantes médicinales (comme le millepertuis ou herbe de Saint- Jean) est contre-indiquée. On doit attendre au moins 14 jours entre la fin de la prise de ces médicaments et l'instauration du traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté. Un délai d'attente de 5 semaines est requis dans le cas de la fluoxétine (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Médicaments agissant sur le SNC

L'utilisation du chlorhydrate de sibutramine monohydraté en association avec d'autres médicaments agissant sur le SNC n'a pas été étudiée de façon systématique. On conseille donc de faire preuve de prudence dans les cas où l'administration concomitante du chlorhydrate de sibutramine monohydraté avec d'autres médicaments à action centrale est indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)

Chez les patients recevant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (p. ex. : la phénelzine et la sélégiline) en association avec des médicaments sérotoninergiques (p. ex. : la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, la sertraline et la venlafaxine), on a signalé des réactions graves, parfois mortelles (« syndrome sérotoninergique », voir plus loin). Comme le chlorhydrate de sibutramine monohydraté inhibe le recaptage de la sérotonine, on ne doit pas l'utiliser de façon concomitante avec un IMAO (voir **CONTRE-INDICATIONS**). On doit attendre au moins deux semaines après l'arrêt d'un traitement avec un IMAO avant d'instaurer le traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté. Pareillement, on doit attendre au moins deux semaines après l'arrêt du traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté avant d'instaurer un traitement avec un IMAO.

Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)/inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) et syndrome sérotoninergique

Le syndrome, rare mais grave, appelé « syndrome sérotoninergique » a également été signalé en association avec : inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, antimigraineux comme Imitrex[®] (succinate de sumatriptan) et dihydroergotamine, certains opioïdes (p. ex. : dextrométhorphan, mépéridine, pentazocine et fentanyl), lithium et tryptophane.

Le syndrome sérotoninergique a également été signalé lors de l'utilisation concomitante de deux inhibiteurs du recaptage de la sérotonine. Ce syndrome, qui requiert une attention médicale immédiate, peut inclure un ou plusieurs des symptômes suivants : excitation, hypomanie, nervosité, perte de conscience, confusion, désorientation, anxiété, agitation, faiblesse motrice, myoclonie, tremblements, hémiballisme, hyperréflexie, ataxie, dysarthrie, incoordination, hyperthermie, frissons, dilatation des pupilles, diaphorèse, vomissements et tachycardie.

Comme le chlorhydrate de sibutramine monohydraté inhibe le recaptage de la sérotonine, l'administration concomitante de chlorhydrate de sibutramine monohydraté avec d'autres médicaments sérotoninergiques est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**). On doit attendre au moins cinq semaines après l'arrêt d'un traitement avec la fluoxétine avant d'instaurer le traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté.

Médicaments inhibant l'isozyme 3A4 des cytochromes P450

La sibutramine et ses métabolites actifs (M₁ et M₂) sont éliminés principalement après biotransformation par l'isozyme 3A4 des cytochromes P450. Il faut user de prudence en associant le chlorhydrate de sibutramine monohydraté à des médicaments affectant l'activité de l'isozyme 3A4 des cytochromes P450. Des études cliniques d'interactions médicamenteuses ont été réalisées avec deux inhibiteurs de l'isozyme 3A4 des cytochromes P450, soit l'érythromycine et le kétoconazole.

Erythromycine :

L'administration concomitante de la sibutramine et de l'érythromycine doublait la C_{max} plasmatique moyenne de la sibutramine inchangée et augmentait, respectivement, de 10 % et de 12 % la C_{max} et la SSC de son métabolite actif (M₂). L'augmentation de la tension artérielle systolique et diastolique moyenne atteignait jusqu'à, respectivement, 9,6 et 6,7 mmHg, de plus que sous sibutramine seule. L'augmentation de la fréquence cardiaque moyenne atteignait jusqu'à 9,3 bpm de plus que sous sibutramine seule (14,7 bpm de plus que la valeur initiale).

Kétoconazole :

L'association sibutramine et kétoconazole triplait la C_{max} plasmatique moyenne de la sibutramine inchangée et augmentait, respectivement, de 58 % et de 36 % la SSC et la C_{max} de son métabolite actif (M₁). L'augmentation de la fréquence cardiaque moyenne atteignait jusqu'à 2,5 bpm de plus que sous sibutramine seule (9,5 bpm de plus que la valeur initiale).

Médicaments pouvant élever la tension artérielle et (ou) la fréquence cardiaque

L'association du chlorhydrate de sibutramine monohydraté et d'autres médicaments pouvant élever la tension artérielle ou la fréquence cardiaque n'a pas été évaluée. Ces médicaments comprennent : certains décongestionnants, médicaments contre la toux, le rhume et les allergies renfermant des composés comme la phénylpropanolamine (n'est plus disponible au Canada), l'éphédrine ou la pseudoéphédrine et certains anti-inflammatoires (p. ex. : AINS). Il faut user de prudence en prescrivant du chlorhydrate de sibutramine monohydraté aux patients qui utilisent ces médicaments.

Cimétidine

L'administration concomitante de cimétidine à raison de 400 mg deux fois par jour et de sibutramine à raison de 15 mg une fois par jour pendant 7 jours chez 12 volontaires augmentait légèrement la C_{max} (3,4 %) et la SSC (7,3 %) des dérivés M₁ et M₂ combinés; il est peu probable que ces différences soient significatives sur le plan clinique.

Alcool

Dans des études à doses uniques, la prise concomitante de sibutramine et d'alcool n'aggravait pas davantage les perturbations cognitives ou psychomotrices. En règle générale toutefois, la consommation d'alcool n'est pas compatible avec le régime alimentaire recommandé. Il n'est pas recommandé de suivre un traitement par la sibutramine tout en consommant des quantités excessives d'alcool.

Contraceptifs oraux

Le chlorhydrate de sibutramine monohydraté n'inhibe pas la suppression de l'ovulation produite par les contraceptifs oraux. Dans une étude croisée de 8 semaines, 12 volontaires de sexe féminin en bonne santé recevant des contraceptifs stéroïdiens oraux ont pris un placebo durant une première période et la sibutramine à raison de 15 mg durant la période suivante. On n'a observé aucune interaction significative sur le plan clinique. Par conséquent, aucune autre précaution anticonceptionnelle supplémentaire ne doit donc être adoptée lorsque des patientes prenant des contraceptifs oraux reçoivent, en même temps, du chlorhydrate de sibutramine monohydraté.

Médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques

Bien que la sibutramine et ses métabolites actifs M₁ et M₂ se lient de façon importante aux protéines plasmatiques (≥ 94 %), la faible concentration et les caractéristiques de ces composés rendent peu probables des interactions cliniquement significatives avec d'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques, comme la warfarine et la phénytoïne.

Interactions avec des aliments

L'administration d'une dose unique de 20 mg de sibutramine avec un petit déjeuner typique abaissait le pic sérique de M₁ et de M₂ (de 27 % et 32 %, respectivement) et le retardait d'environ trois heures. La SSC de M₁ et M₂ n'était toutefois pas modifiée de façon significative.

Interactions avec des plantes médicinales

L'utilisation concomitante du chlorhydrate de sibutramine monohydraté et de millepertuis (ou herbe de Saint-Jean) est contre-indiquée. On doit attendre au moins 14 jours entre la fin de la prise de ce médicament et l'instauration du traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté.

Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

Rien n'indique que la sibutramine et ses métabolites interfèrent avec les résultats des épreuves de laboratoire habituelles.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Le traitement par APO-SIBUTRAMINE (chlorhydrate de sibutramine monohydraté) ne doit être prescrit que dans le cadre d'une approche thérapeutique intégrée visant la perte de poids et le maintien de la perte de poids sous la surveillance d'un médecin compétent dans le traitement de l'obésité.

APO-SIBUTRAMINE augmente de façon marquée la tension artérielle et la fréquence cardiaque chez certains patients. Une surveillance régulière de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque est donc requise quand on prescrit APO-SIBUTRAMINE. Ces paramètres doivent être vérifiés au moins toutes les 2 semaines pendant les trois premiers mois du traitement et, par la suite, de façon régulière, à des intervalles de un à trois mois. Les altérations de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque doivent être prises en considération au moment où on établit les intervalles de surveillance.

- On doit mettre fin au traitement en cas d'augmentation de la tension artérielle systolique ou diastolique ≥ 10 mm Hg ou d'augmentation de la fréquence cardiaque au repos ≥ 10 bpm, lors de deux visites consécutives.
- Chez les patients hypertendus, si la tension artérielle auparavant bien maîtrisée est supérieure à 145/90 mm Hg lors de deux lectures consécutives, on doit arrêter le traitement.

On recommande d'utiliser une technique normalisée de mesure de la tension artérielle, telle que décrite dans les recommandations canadiennes de 1999 de la Société canadienne d'hypertension artérielle¹ pour le traitement de l'hypertension afin d'assurer des résultats fiables et corrects. Ces lignes directrices recommandent d'utiliser un manomètre à mercure et un brassard de largeur appropriée :

Circonférence du bras	Type de brassard
De 19 à 31 cm	Brassard régulier
De 30 à 45 cm	Grand brassard
Plus de 45 cm	Brassard à cuisse

¹ Feldman RD. Recommandations de 1999 pour le traitement de l'hypertension artérielle au Canada. Groupe de travail chargé de l'élaboration des Recommandations de 1999 pour le traitement de l'hypertension artérielle au Canada. CMAJ 1999; 161(suppl 12):S1-S17.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

La posologie recommandée de chlorhydrate de sibutramine monohydraté est de 10 mg une fois par jour, à prendre le matin. On doit avaler la capsule entière, avec ou sans nourriture.

Chez les patients dont la réponse à 10 mg de chlorhydrate de sibutramine monohydraté est insuffisante (perte de poids inférieure à 1,8 kg (4 lb) après quatre semaines de traitement), on peut augmenter la dose à 1 capsule de chlorhydrate de sibutramine monohydraté à 15 mg une fois par jour, si la dose de 10 mg était bien tolérée. Il faut tenir compte des éventuels changements de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque quand on envisage d'augmenter la dose (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

On ne recommande pas d'utiliser une posologie supérieure à 15 mg par jour.

Durée du traitement

Le médecin doit réévaluer le programme de prise en charge du poids et envisager de mettre fin au traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté en l'absence de perte de poids cliniquement significative (au moins 5 % du poids corporel initial) en trois à six mois. Le maintien du traitement au-delà de six mois ne doit être envisagé que pour les patients qui continuent à perdre du poids ou qui maintiennent leur perte de poids.

En présence de comorbidité, comme un diabète de type 2 ou une dyslipidémie, il est recommandé de ne continuer le traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté que si on peut établir que la perte de poids obtenue est accompagnée d'avantages cliniques.

L'innocuité et l'efficacité du traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté au-delà d'un an n'ont pas été établies.

Dose manquée

Si une dose de chlorhydrate de sibutramine monohydraté est oubliée, il faut prendre la prochaine dose comme prévu le lendemain matin. Il ne faut pas prendre une capsule supplémentaire pour compenser la dose oubliée.

SURDOSE

En cas de surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison de votre région.

Quelques cas de surdose chez l'humain (dont un cas d'ingestion accidentelle par un enfant de 18 mois) ont été signalés, à posologie allant jusqu'à 500 mg d'APO-SIBUTRAMINE (chlorhydrate de sibutramine monohydraté). On a observé une fréquence cardiaque de 160 battements par minute chez un patient qui avait pris 500 mg de chlorhydrate de sibutramine monohydraté. À

l'exception d'un cas d'intoxication médicamenteuse multiple avec prise d'alcool (cas ayant entraîné le décès du patient, probablement par suite d'aspiration de vomissements), les rapports de surdose ne font pas état de complications et les sujets se sont complètement rétablis.

Traitement

Il existe peu d'expérience de la surdose de la sibutramine. Les effets secondaires les plus fréquemment signalés dans les cas de surdose sont la tachycardie, l'hypertension, la céphalée et les étourdissements. Le traitement comprend les mesures générales employées en cas de surdose : rétablissement de la perméabilité des voies aériennes, monitoring des paramètres cardiaques et des signes vitaux, instauration de mesures générales symptomatiques de soutien.

L'administration rapide de charbon activé peut retarder l'absorption du chlorhydrate de sibutramine monohydraté; le lavage gastrique peut être bénéfique. En cas de stimulation excessive du SNC ou de convulsions, un traitement anticonvulsivant pourrait être nécessaire. L'emploi prudent de β -bloquants peut être indiqué pour maîtriser une tension artérielle élevée ou une tachycardie. En présence de surdose, il faudra penser à la possibilité de prise concomitante de plusieurs médicaments. Les résultats d'une étude menée auprès de patients atteints d'insuffisance rénale extrême sous dialyse ont montré que les métabolites de la sibutramine n'étaient pas éliminés de manière importante par l'hémodialyse

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate de sibutramine monohydraté réduit le poids corporel de deux manières : en réduisant la consommation d'aliments en produisant une sensation de satiété, et en augmentant les dépenses énergétiques par induction de thermogenèse. Le chlorhydrate de sibutramine monohydraté agit essentiellement par inhibition du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline.

Pharmacodynamie

Le chlorhydrate de sibutramine monohydraté exerce ses actions pharmacologiques principalement par l'entremise de ses métabolites amines secondaire (M_1) et primaire (M_2). La molécule mère, la sibutramine, est un inhibiteur puissant du recaptage de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) et de la noradrénaline *in vivo*, mais pas *in vitro*. Les métabolites M_1 et M_2 inhibent toutefois le recaptage de ces neurotransmetteurs à la fois *in vitro* et *in vivo*. La sibutramine et ses métabolites (M_1 et M_2) ne produisent aucune libération de sérotonine, de noradrénaline ou de dopamine. Dans le tissu cérébral humain, M_1 et M_2 inhibent également le recaptage de la dopamine *in vitro*, mais environ 3 fois moins que le recaptage de la sérotonine ou de la noradrénaline (voir tableau 4).

Tableau 4. Puissances de la sibutramine, de M₁ et de M₂ en tant qu'inhibiteurs du recaptage des monoamines dans le tissu cérébral humain, *in vitro*

Puissance de l'inhibition du recaptage des monoamines (K _i ; nM)			
	Sérotonine	Noradrénaline	Dopamine
Sibutramine	298	5451	943
M ₁	15	20	49
M ₂	20	15	45

L'étude d'échantillons de plasma de volontaires sous sibutramine a révélé que l'ordre de puissance de l'inhibition du recaptage des monoamines était le suivant : noradrénaline > sérotonine > dopamine; l'inhibition maximale est de 73 % pour la noradrénaline, de 54 % pour la sérotonine et de 16 % pour la dopamine. L'inhibition du recaptage de la dopamine n'était pas significative.

La sibutramine, M₁ et M₂ ne présentent ni effet anticholinergique ni effet antihistaminique. De plus, le profil de fixation aux récepteurs révèle que la sibutramine, M₁ et M₂ ont une affinité faible pour les récepteurs de la sérotonine (5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), de la noradrénaline (β , β_1 , β_3 , α_1 et α_2), de la dopamine (D₁ et D₂), de la benzodiazépine et du glutamate (NMDA). Ces composés n'inhibent pas non plus la monoamine oxydase, *in vitro* ou *in vivo*.

Pharmacocinétique

Un résumé des paramètres pharmacocinétiques figure au tableau 5.

Tableau 5. Résumé des paramètres pharmacocinétiques Valeurs moyennes (% CV) des paramètres pharmacocinétiques (dose = 15 mg) et intervalles de confiance à 95 %

Population étudiée	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	SSC [†] (ng*h/ml)	T _{1/2} (h)
Métabolite M₁				
Population visée :				
Sujets obèses (n=18)	4,0 (42)	3,6 (28)	25,5 (63)	--
	3,2 - 4,8	3,1 - 4,1	18,1 - 32,9	
Population spéciale :				
Insuffisance hépatique modérée (n = 12)	2,2 (36)	3,3 (33)	18,7 (65)	--
	1,8 - 2,7	2,7 - 3,9	11,9 - 25,5	
Métabolite M₂				
Population visée :				
Sujets obèses (n=18)	6,4 (28)	3,5 (17)	92,1 (26)	17,2 (58)
	5,6 - 7,2	3,2 - 3,8	81,2 - 103	12,5 - 21,8
Population spéciale :				
Insuffisance hépatique modérée (n = 12)	4,3 (37)	3,8 (34)	90,5 (27)	22,7 (30)
	3,4 - 5,2	3,1 - 4,5	76,9 - 104	18,9 - 26,5

† Calculée uniquement jusqu'à 24 h pour M₁.

Absorption

La sibutramine est rapidement absorbée à partir du tube digestif (T_{max} de 1,2 heure) après administration orale et subit un important effet de premier passage hépatique (clairance orale de 1 750 l/h et demi-vie de 1,1 h) produisant deux métabolites pharmacologiquement actifs, monodéméthylé (M₁) et didéméthylé (M₂). Le pic plasmatique de M₁ et M₂ est atteint en 3 à 4 heures. Les études d'équilibre de masse montrent qu'au moins 77 % d'une dose orale unique de sibutramine sont absorbés, en moyenne. La biodisponibilité absolue de la sibutramine n'a pas été déterminée.

Distribution

Les études animales sur sibutramine radiomarquée ont indiqué une distribution rapide et importante dans les tissus : la concentration maximale de radiomarqueur était retrouvée dans les organes d'élimination : le foie et les reins. La distribution dans les tissus n'était pas influencée par la grossesse et le transfert au fœtus était relativement faible. *In vitro*, à concentration plasmatique thérapeutique, la sibutramine et les métabolites M₁ et M₂ se fixent de façon importante (à 97, 94 et 94 %, respectivement) aux protéines plasmatiques humaines.

Biotransformation

La biotransformation hépatique de la sibutramine dans le foie, principalement de à l'isozyme 3A4 des cytochromes P450, aboutit aux métabolites déméthylés M₁ et M₂. Ces métabolites actifs sont ensuite transformés par hydroxylation et par conjugaison en dérivés pharmacologiquement

inactifs, M₅ et M₆. Après administration orale de sibutramine radiomarquée, presque tout le pic plasmatique de matériel radiomarqué était constitué de sibutramine inchangée (3 %), de M₁ (6 %), de M₂ (12 %), de M₅ (52 %) et de M₆ (27 %). La concentration plasmatique de M₁ et de M₂ après doses multiples atteint l'état d'équilibre après 4 jours; elle est environ 2 fois plus élevée qu'après dose unique. La demi-vie d'élimination de M₁ et de M₂, respectivement de 14 et 16 heures, ne change pas après prise répétée.

Excrétion

Environ 85 % (de 68 à 95 %) d'une dose unique marquée, administrée par voie orale, était éliminée dans l'urine et les fèces sur une période de prélèvement de 15 jours, la majorité de la dose (77 %) étant éliminée dans l'urine. Les principaux métabolites trouvés dans l'urine étaient M₅ et M₆; on n'y détectait ni sibutramine inchangée, ni M₁ ni M₂. M₁ et M₂ sont principalement éliminés par biotransformation hépatique, alors que M₅ et M₆ sont éliminés par voie rénale.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants et personnes âgées

En raison du manque de données portant sur l'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de sibutramine monohydraté chez les patients <18 ans ou > 65 ans, son utilisation n'est pas recommandée chez ces populations.

Sexe

Les paramètres pharmacocinétiques regroupés de 54 volontaires (37 hommes et 17 femmes), jeunes et en bonne santé, ayant reçu une dose orale de 15 mg de sibutramine ont montré que la C_{max} et la SSC moyennes pour M₁ et M₂ étaient légèrement (19 % et 36 %, respectivement) plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Les chercheurs ont observé une légère élévation du creux plasmatique à l'équilibre chez les femmes obèses dans une vaste étude d'efficacité clinique. Toutefois, ces différences ont probablement peu de portée clinique. L'ajustement des doses en fonction du sexe n'est pas nécessaire (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Race

La relation entre la race et la concentration plasmatique minimale de M₁ et de M₂ à l'équilibre a été examinée lors d'une étude clinique réalisée auprès de patients obèses. On a noté une tendance à l'augmentation de concentration de M₁ et de M₂ chez les patients de race noire que chez les patients de race blanche. Cette différence n'était pas considérée comme cliniquement importante.

Insuffisance hépatique

Chez 12 patients en insuffisance hépatique modérée, après dose orale unique de 15 mg de sibutramine, la SSC associée de M₁ et M₂ augmentait de 24 % comparativement à celle de sujets en bonne santé; la concentration plasmatique de M₅ et de M₆ était inchangée. Les différences observées dans les concentrations de M₁ et de M₂ ne justifient pas d'ajustement posologique en

présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée. On ne doit pas utiliser le chlorhydrate de sibutramine monohydraté en présence d'insuffisance hépatique grave.

Insuffisance rénale

Le devenir des métabolites de la sibutramine (M_1 , M_2 , M_5 et M_6) a été étudié dans des contextes divers d'insuffisance rénale. La sibutramine en soi n'était pas présente en quantités mesurables.

La surface sous la courbe (SSC) des métabolites actifs M_1 et M_2 n'était généralement pas affectée par l'insuffisance rénale, à l'exception de la SSC du métabolite M_2 dans l'insuffisance rénale extrême sous dialyse, qui correspondait à la moitié de celle de sujets normaux ($Clcr \geq 80$ ml/min). La SSC des métabolites inactifs, M_5 et M_6 , augmentait par un facteur de 2 à 3 dans l'insuffisance rénale modérée ($30 \text{ ml/min} < Clcr \leq 60 \text{ ml/min}$), par un facteur de 8 à 11 dans l'insuffisance rénale grave ($Clcr \leq 30 \text{ ml/min}$), et par un facteur de 22 à 33 fois dans l'insuffisance rénale extrême sous dialyse, par rapport à des sujets normaux. Environ 1 % de la dose orale était récupéré dans le dialysat sous forme de combinaison des métabolites M_5 et M_6 pendant le processus d'hémodialyse, tandis que les dérivés M_1 et M_2 n'étaient pas détectés.

On ne doit pas utiliser la sibutramine chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, y compris les patients atteints d'insuffisance rénale extrême sous dialyse.

RANGEMENT ET STABILITÉ

Ranger entre 15 et 25 °C, à l'abri de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

APO-SIBUTRAMINE, capsules de 10 mg :

Chaque capsule de taille 3, à corps opaque blanc et à capuchon opaque bleu, contenant une poudre de blanc à blanc cassé, et portant les inscriptions à l'encre noire « S10 » sur le corps et « APO » sur le capuchon, contient 10 mg de chlorhydrate de sibutramine monohydraté. Offert en plaquettes alvéolées de 30 capsules et en flacons de 30 et de 1000 capsules.

APO-SIBUTRAMINE, capsules de 15 mg :

Chaque capsule de taille 3, à corps opaque blanc et à capuchon opaque jaune, contenant une poudre de blanc à blanc cassé, et portant les inscriptions à l'encre noire « S15 » sur le corps et « APO » sur le capuchon, contient 10 mg de chlorhydrate de sibutramine monohydraté. Offert en plaquettes alvéolées de 30 capsules et en flacons de 30 et de 1000 capsules.

En plus du chlorhydrate de sibutramine monohydraté, les capsules contiennent les ingrédients inactifs suivants : silice colloïdale; monohydrate de lactose; stéarate de magnésium; cellulose microcristalline en capsule de gélatine dure [contiennent Bleu FD&C n° 2 (capsules de 10 mg seulement), Jaune D&C n° 10 (capsules de 15 mg seulement), laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane et encre comestible].

Ne pas utiliser après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Principe actif

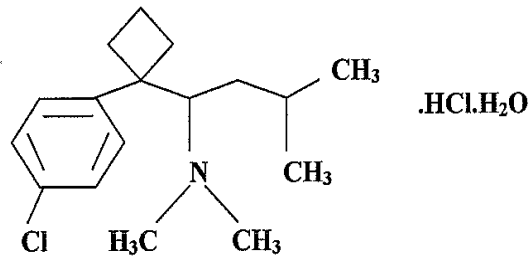
Dénomination internationale : chlorhydrate de sibutramine monohydraté

Nom chimique : (±)1-(4-chlorophenyl)-N,N-diméthyl α --(2-méthyl propyl) cyclobutane methanamine hydrochloride monohydrate

Formule moléculaire et poids moléculaire

$C_{17}H_{26}ClN \cdot HCl \cdot H_2O$ 334,33

Structure moléculaire :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de sibutramine monohydraté est une poudre cristalline de blanc à blanc cassé soluble dans le méthanol. Le tableau suivant résume les données de solubilité du produit pour divers solvants et valeurs de pH :

Solvant	Solubilité (mg/ml)
Eau	10,9
HCl 0,1N	12,06
HCl 0,01N	22,42
Tampon d'acétate pH 4,0	44,63
Tampon d'acétate pH 4,5	51,36
Tampon de phosphate pH 7,4	0,13
SGF USP (sans enzyme)	10,85
SIF	0,23

ESSAIS CLINIQUES

Les effets à long terme du chlorhydrate de sibutramine monohydraté sur la morbidité et la mortalité associées à l'obésité n'ont pas été établis. La perte pondérale a été examinée dans 11 études à double insu contre placebo sur l'obésité, durant de 12 à 52 semaines, dont la posologie allait de 1 mg à 30 mg une fois par jour. Le poids diminuait de façon significative et proportionnelle à la dose chez les patients sous sibutramine à dose de 5 à 20 mg une fois par jour, par rapport aux patients sous placebo. Dans deux études de 12 mois, la perte de poids maximale était atteinte après 6 mois et une perte de poids statistiquement significative était maintenue pendant 12 mois. La différence de perte de poids obtenue entre le chlorhydrate de sibutramine monohydraté et le placebo était similaire dans les diverses études. Quand on met fin au traitement, les patients reprennent du poids.

L'analyse des données de trois études à long terme (≥ 6 mois) sur l'obésité indique que les patients qui avaient perdu au moins 4 livres (1,8 kg) durant les quatre premières semaines de traitement sous une dose donnée de sibutramine étaient plus susceptibles d'atteindre une perte pondérale significative à long terme avec la même dose de sibutramine. Environ 60 % de ces patients ont fini par atteindre une différence de perte de poids par rapport au placebo ≥ 5 % de leur poids corporel initial après 6 mois de traitement. Par contre, parmi les patients ayant perdu moins de 4 livres (1,8 kg) au cours des quatre premières semaines de traitement sous une dose donnée de sibutramine, environ 80 % n'ont pas atteint une différence de perte de poids par rapport au placebo ≥ 5 % de leur poids corporel initial, avec la même dose, après 6 mois de traitement.

On a également observé une baisse significative, proportionnelle à la dose, du tour de taille (indice du tissu adipeux intra-abdominal) après 6 et 12 mois de traitement, dans des études cliniques contre placebo. Dans une étude contre placebo de 12 semaines dans un contexte de diabète non insulino-dépendant, les patients ont été répartis à recevoir soit un placebo, soit 15 mg de sibutramine par jour. L'évaluation de la composition corporelle par absorptiométrie de photons X à deux longueurs d'onde a démontré que la masse adipeuse corporelle totale avait diminué de 4 lb (1,8 kg) sous sibutramine comparativement à 0,4 lb (0,2 kg) sous placebo ($p < 0,001$). Pareillement, la masse adipeuse faciotronculaire (distribution androïde) avait diminué de 1,3 lb (0,6 kg) sous sibutramine monohydraté comparativement à 0,2 lb (0,1 kg) sous placebo ($p < 0,01$). Les changements observés sur le plan de la masse maigre, de la glycémie à jeun et de l'HbA_{1c} ne différaient pas significativement entre les deux groupes.

Onze études à double insu contre placebo sur l'obésité, durant de 12 à 52 semaines, ont montré que le chlorhydrate de sibutramine monohydraté influence de façon positive la glycémie, l'uricémie et la lipidémie chez les patients obèses qui répondent en perdant du poids. Le traitement par le chlorhydrate de sibutramine monohydraté (de 5 à 20 mg une fois par jour) est associé à une augmentation moyenne de tension artérielle de 1 à 3 mmHg, et de la fréquence cardiaque de 4 à 5 battements par minute, comparativement au placebo. Ces observations sont similaires chez les patients normotendus ou atteints d'hypertension maîtrisée avec des médicaments. Les patients qui perdent beaucoup de poids (≥ 5 % de leur poids initial) sous chlorhydrate de sibutramine monohydraté ont tendance à présenter une augmentation moins marquée de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Dans l'étude I (étude à double insu, contrôlée par placebo, de 6 mois, menée auprès de patients obèses), l'étude II (étude à double insu, contrôlée par placebo, de 1 an, menée auprès de patients obèses) et l'étude III (étude à double insu, contrôlée par placebo, de 1 an, menée auprès de patients obèses qui avaient perdu au moins 13,2 lb [6 kg] grâce à un régime alimentaire à très faible teneur en calories, maintenu durant 4 semaines), le chlorhydrate de sibutramine monohydraté a permis d'atteindre une baisse de poids significative (voir **tableau 6**). Dans les deux études de 1 an, la perte de poids maximale était atteinte après 6 mois et une perte de poids statistiquement significative était maintenue pendant 12 mois.

Tableau 6. Perte de poids moyenne (lb [kg]) au cours d'études de 6 mois et de 1 an.

Études/Groupes de patients	MERIDIA® (mg)				
	Placebo (n)	5 (n)	10 (n)	15 (n)	20 (n)
Étude I					
Tous les patients*	2,0[0,9] (142)	6,6[3,0] (148)	9,7[4,4] (148)	12,1[5,5] (150)	13,6[6,2] (145)
Patients suivis jusqu'à la fin de l'étude**	2,9[1,3] (84)	8,1[3,7] (103)	12,1[5,5] (95)	15,4[7,0] (94)	18,0[8,2] (89)
Répondeurs rapides***	8,5[3,9] (17)	13,0[5,9] (60)	16,0[7,3] (64)	18,2[8,3] (73)	20,1[9,1] (76)
Étude II					
Tous les patients*	3,5[1,6] (157)	-- --	9,8[4,5] (154)	14,0[6,4] (152)	-- --
Patients suivis jusqu'à la fin de l'étude **	4,8[2,2] (76)	-- --	13,6[6,2] (80)	15,2[6,9] (93)	-- --
Répondeurs rapides ***	10,7[4,9] (24)	-- --	18,2[8,3] (57)	18,8[8,6] (76)	-- --
Étude III					
Tous les patients*	15,2[6,9] (78)	-- --	28,4[12,9] (81)	-- --	-- --
Patients suivis jusqu'à la fin de l'étude **	16,7[7,6] (48)	-- --	29,7[13,5] (60)	-- --	-- --
Répondeurs rapides ***	21,5[9,8] (22)	-- --	33,0[15] (46)	-- --	-- --
* Données pour tous les patients ayant reçu le médicament à l'étude et pour lesquels au moins une observation en cours d'étude était disponible (report en aval de la dernière observation).					
** Données pour les patients qui ont reçu comme prévu le médicament pendant 6 mois (étude 1) ou 1 an et pour lesquels une observation réalisée au 6 ^e mois (étude 1) ou au 12 ^e mois est disponible.					
*** Données pour les patients ayant perdu au moins 4 lb (1,8 kg) au cours des 4 premières semaines de traitement et ayant terminé l'étude.					
**** Les données de perte de poids décrivent le changement de poids par rapport à sa valeur avant adoption d'un régime					

alimentaire à très faible teneur en calories; la perte moyenne de poids pendant les 4 semaines de régime était de 16,9 lb (7,7 kg) sous sibutramine et de 16,3 lb (7,4 kg) sous placebo.

La perte de poids, proportionnelle à la dose, atteignait son maximum après 3 à 6 mois. La perte de poids était essentiellement maintenue pendant 12 mois, sous traitement continu de chlorhydrate de sibutramine monohydraté.

La perte de poids liée à la prise de chlorhydrate de sibutramine monohydraté s'accompagnait de changements bénéfiques de l'uricémie et de la lipidémie, similaires à ceux observés dans un contexte de perte de poids non pharmacologique.

Dysfonctionnement des valvules cardiaques

Certains médicaments anti-obésité à action centrale, qui libèrent de la sérotonine aux terminaisons nerveuses et inhibent simultanément son recaptage ont été associés à un dysfonctionnement des valvules cardiaques lorsqu'ils étaient utilisés pendant plus de 3 mois. On suppose que le mécanisme de cette valvulopathie cardiaque est lié à la libération de sérotonine aux terminaisons nerveuses. Le chlorhydrate de sibutramine monohydraté est un inhibiteur du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline, qui ne cause aucune libération de sérotonine. L'apparition possible de valvulopathie cardiaque a été spécifiquement recherchée lors d'études cliniques. Dans une étude, une échocardiographie bidimensionnelle et un Doppler en couleurs ont été réalisés chez 210 patients (âge moyen : 54 ans) recevant soit 15 mg de chlorhydrate de sibutramine monohydraté, soit un placebo, chaque jour durant 2 semaines à 16 mois (durée moyenne du traitement : 7,6 mois). En l'absence d'antécédents de valvulopathie cardiaque, la fréquence de valvulopathie était de 3/132 (2,3 %) sous sibutramine (il s'agissait dans les trois cas de légère insuffisance aortique) et de 2/77 (2,6 %) sous placebo (un cas de légère insuffisance aortique et un cas d'insuffisance aortique grave).

Dans une deuxième étude, 104 patients recevaient de la sibutramine, à raison de 10 mg ou de 20 mg, et 52 patients recevaient un placebo, chaque jour pendant 6 mois. Une échocardiographie a été réalisée lors de la visite initiale et au 6e mois. En présence de valvules normales au moment de l'examen initial, aucun patient sous sibutramine ne présentait de valvulopathie cardiaque au 6e mois, comparativement à un patient traité par placebo (régurgitation mitrale modérée).

La fréquence de valvulopathie cardiaque chez les patients sous chlorhydrate de sibutramine monohydraté n'était pas différente de celle observée sous placebo. De plus, la vaste expérience post commercialisation n'a révélé aucune augmentation de la fréquence du dysfonctionnement des valvules cardiaques. Toutefois, étant donné le nombre limité de patients étudiés, on ignore encore si APO-SIBUTRAMINE peut causer ce problème.

Études de biodisponibilité comparée

Une étude de biodisponibilité comparée, randomisée, à double insu et à double permutation des groupes portant sur dose unique à jeun a été réalisée chez 28 volontaires masculins. La vitesse et le taux d'absorption du composé ont été mesurés et comparés après administration par voie orale d'une dose unique (1 x 15 mg) d'APO-SIBUTRAMINE (chlorhydrate de sibutramine monohydraté) et de Meridia® en capsules. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 7 : Tableau récapitulatif des données de biodisponibilité comparée

chlorhydrate de sibutramine monohydraté (1 dose de 15 mg : 1 x 15 mg) Données d'observation à jeun Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Apo-Sibutramine	Meridia® †	Rapport des moyennes géométriques (%) [#]	Intervalle de confiance à 90 % (%) [#]
SSCt (pg•h/ml)	18067,8 23564,7 (86)	16519,2 20898,0 (84)	109,4	98,9 -- 121,0
SSCinf (pg•h/ml)	19742,4 25962,7 (88)	18089,5 23145,8 (87)	109,1	98,8 -- 120,6
Cmax (pg/ml)	5131,2 6747,3 (83)	4739,3 6037,1 (73)	108,3	92,4 -- 126,8
Tmax [§] (h)	1,22 (29)	1,39 (35)		
Tdemi [§] (h)	3,56 (22)	3,53 (28)		

† Meridia®, fabriqué par les Laboratoires Abbott, Itée, a été acheté au Canada

§ Moyenne arithmétique seulement (CV %)

Estimation par la méthode des moindres carrés

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Profil du recaptage des monoamines

La sibutramine est un inhibiteur faible du recaptage des monoamines [³H] *in vitro*, dont les effets *in vivo* sont essentiellement liés à ses dérivés amines secondaire (BTS 54 354, métabolite 1) et primaire (BTS 54 505, métabolite 2), tous deux excellents inhibiteurs du recaptage de la NA et de la 5-HT, *in vitro* et *in vivo*. La sibutramine produit également 4 métabolites hydroxylés chez diverses espèces (souris, rat, cobaye, chien, singe) y compris 2 dérivés glucuroconjugués d'aglycone inactifs (métabolites 5 et 6).

In vivo et *in vitro*, les sels des métabolites 3 (maléate) et 6 (chlorhydrate) sont de puissants inhibiteurs du recaptage des monoamines, tandis que celui du métabolite 5 (fumarate) est modérément actif et celui du métabolite 4 (fumarate) est faible. Chez l'humain, la sibutramine inhibe le recaptage des monoamines presque exclusivement par l'entremise de ses dérivés BTS 54 354 (1) et de BTS 54 505 (2); le métabolite 3 n'a pas été détecté dans le plasma humain et les métabolites 5 et 6 n'ont été trouvés que sous forme de glucuroconjugués.

Effets de l'apport alimentaire, des dépenses énergétiques et du poids corporel

L'administration à court terme de sibutramine produisait une nette réduction de l'apport alimentaire, proportionnelle à la dose, chez des rats maigres en pleine croissance, chez des rats Zucker génétiquement obèses et chez des rats obèses sous régime à teneur élevée en matières grasses. Les données disponibles permettent de croire que cet effet soit obtenu en amplifiant les mécanismes normaux de la satiété. La sibutramine engendre probablement ces effets (par l'entremise du BTS 54 354 et du BTS 54 505) en amplifiant les effets centraux de la NA et de la 5-HT exercée par les récepteurs $\beta 1$ et 5-HT_{2A/2C}, respectivement. La sibutramine n'agit pas par libération de 5-HT. Contrairement à la d-fenfluramine, ni la sibutramine ni ses métabolites actifs, à concentration pharmacologique, n'augmentent l'excédent de 5-HT [³H] des tranches de cerveau. De plus, l'effet de la sibutramine sur l'apport alimentaire ne peut pas être obtenu directement par l'activation des récepteurs.

La sibutramine, le BTS 54 354 et le BTS 54 505 n'ont pas d'affinité pour les récepteurs noradrénergiques ou sérotoninergiques, y compris $\beta 1$ et 5-HT_{2A/2C}. La sibutramine, le BTS 54 354 et le BTS 54 505 réduisent de façon comparable l'apport alimentaire, ce qui est compatible avec le mécanisme d'action proposé, de recaptage de la NE et de la 5-HT. De plus, l'énantiomère (+) de la sibutramine, inhibiteur du recaptage des monoamines plus puissant *in vivo*, réduit environ 10 fois plus l'apport alimentaire que l'énantiomère (-). D'autre part, la sibutramine semble augmenter les dépenses énergétiques. Dans des études à doses répétées, on notait systématiquement un effet de réduction de la prise alimentaire en début de traitement, de durée variable. Malgré cela, une réduction du gain de poids corporel était observée dans toutes les expériences. Cette observation est corroborée par le fait que la sibutramine s'est révélée thermogène (elle augmente la consommation d'oxygène et la température corporelle). À température ambiante thermoneutre, chez des rats maigres et des rats obèses, l'effet était prolongé et proportionnel à la dose (> 6 h sous 10 mg/kg). Des antagonistes des récepteurs $\beta 1$ -adrénergiques et $\beta 2$ -adrénergiques modérément sélectifs (l'aténolol et ICI 118,55,1, respectivement), administrés à faible dose (à savoir : bloquant les récepteurs $\beta 1$ et $\beta 2$), ne modifiaient pas la thermogénèse induite par la sibutramine. À dose élevée (à savoir : bloquant les récepteurs $\beta 1$, $\beta 2$ et $\beta 3$), ils abolissaient la réponse. On présume donc que la sibutramine stimule la thermogénèse *in vivo* stimulant l'activation noradrénergique des récepteurs $\beta 3$ périphériques, et ce, par inhibition du recaptage. On peut éliminer une action directe sur les récepteurs $\beta 3$ -adrénergiques, puisque la sibutramine et ses métabolites n'ont aucune affinité pour les récepteurs adrénergiques, notamment les récepteurs $\beta 3$.

Effets comportementaux sur le SNC

La sibutramine n'est ni sédatrice ni stimulante chez le rat, à raison de 6 mg/kg, dose qui inhibe l'apport alimentaire et stimule la thermogénèse de façon marquée. Toutefois, si on augmente la dose à ≥ 30 mg/kg, on observe une activation comportementale et une stéréotypie.

Effets sur la fonction dopaminergique centrale

Le profil d'inhibition du recaptage des monoamines par le BTS 54 354 et le BTS 54 505 *in vitro* s'effectue dans l'ordre de puissance suivant $NA > 5-HT \approx DA$, alors que les études *ex vivo* indiquent un ordre de puissance différent, $NE > 5-HT > DA$. Ce dernier ordre de puissance a été confirmé à l'aide de plasma provenant d'animaux et d'humains après un traitement de sibutramine à court terme ou répété, afin d'examiner les effets des métabolites de la sibutramine *in vivo* sur le recaptage *in vitro* de monoamines marquées.

Les doses élevées de sibutramine ont un effet stimulant sur le comportement. Toutefois, le profil pharmacologique de la sibutramine diffère de celui des stimulants activant la DA comme la d-amphétamine et la méthamphétamine. La sibutramine, le BTS 54 354 et le BTS 54 505 n'ont pas (à une exception près) augmenté la libération de DA [3H] de tranches de corps strié de rat, ni augmenté la 3-méthoxytyramine dans le corps strié de rat. Au plan du comportement, ces composés n'entraînaient aucun tournoiement chez des rats porteurs de lésions nigro-striées unilatérales, à doses pharmacologiquement pertinentes, ni de généralisation chez des rats entraînés à distinguer la d-amphétamine d'une solution salée, dans un modèle à double choix avec levier. Par comparaison, la méthamphétamine était très active, alors que le bupropion (antidépresseur), faible inhibiteur sélectif du recaptage de la DA, n'était actif que dans les tests comportementaux. La stimulation psychomotrice, les effets de récompense et de renforcement des stimulants sont associés à une augmentation de la libération de DA limbique. La concentration de DA extracellulaire du noyau accumbens a donc été déterminée par microdialyse intracérébrale après administration de sibutramine, de bupropion et de d-amphétamine.

La sibutramine produisait une augmentation modérée, tardive et proportionnelle à la dose du taux de DA limbique. Par contre, la d-amphétamine entraînait une libération rapide de DA (à raison de 3 mg/kg, soit environ 15 fois plus que la sibutramine); le bupropion (à dose pertinente du point de vue pharmacologique) élevait également rapidement le taux de DA limbique, nettement plus que la sibutramine, mais nettement moins que la d-amphétamine.

Autres effets sur la fonction du SNC

La sibutramine, le BTS 54 354 et le BTS 54 505 sont des anticonvulsivants relativement puissants contre les crises maximales produites par électrochocs chez des rongeurs, mais ils sont inefficaces contre la bicuculline. Comme prévu, étant donné son profil d'inhibiteur du recaptage de la NA et de la 5-HT, la sibutramine est active dans le test de Porsolt. L'administration répétée de sibutramine entraîne une diminution du nombre de récepteurs β_1 , α_2 et 5-HT $_{1A}$ des monoamines. Les récepteurs non touchés sont les suivants : α_1 , 5-HT $_2$, les sites de recaptage de la 5-HT, D $_1$ et D $_2$.

Effets sur le système cardiovasculaire

La sibutramine entraîne moins d'effets cardiovasculaires que les antidépresseurs tricycliques et les sympathomimétiques. Les effets de la sibutramine sur la tension artérielle (TA) et la fréquence cardiaque (FC) sont liés à l'inhibition du recaptage des catécholamines périphériques.

La sibutramine (3×10^{-6} à 10^{-4} g/ml) inhibait *in vitro* le battement spontané ou électriquement stimulé des oreillettes de cobayes. Cet effet était environ sept fois plus faible que celui produit par l'amitriptyline (3×10^{-7} à 10^{-5} g/ml).

Effets à court terme sur la tension artérielle, la fréquence cardiaque et l'électrocardiogramme

Chez des rats spontanément hypertendus, la sibutramine (à raison de 1 ou 3 mg/kg par voie orale) produisait une baisse légère, mais significative, de TA et de FC après 1,5 et 5 h; 25 % des rats sous forte dose sont morts. Toutefois, dans une deuxième expérience, une dose orale unique de 3 mg/kg de sibutramine, de BTS 54 354 ou de BTS 54 505 n'avait aucun effet sur la TA ni la FC; 50 % des rats sont morts. Chez des rats normotendus, la sibutramine (à raison de 1 ou 3 mg/kg par voie orale) ne produisait qu'une bradycardie transitoire (3 mg/kg). Dans une deuxième expérience, la sibutramine à raison de 3 mg/kg par voie orale, BTS 54 354 ou BTS 54 505 entraînait une bradycardie significative, 1,5 h après administration.

Chez des rats normotendus anesthésiés, la sibutramine (à raison de 3 et 30 mg/kg par voie i.v.) n'avait aucun effet significatif sur la TA, mais, à forte dose, réduisait la FC d'environ 25 %, prolongeait l'intervalle R-R et élevait les ondes T. La sibutramine n'atténuait que faiblement la dépression des ondes S produite par une perfusion continue d'isoprénaline (1 μ g/kg/min i.v.), contrairement à l'amitriptyline qui renforçait l'effet de l'isoprénaline de façon marquée. Chez des rats normotendus démyélinisés, la sibutramine (à raison de 1,5 ou de 5 mg/kg i.v.) produisait une élévation de la TA, une légère augmentation de la FC ainsi que des variations mineures de l'intervalle P-Q. Les effets vasopresseurs de la sibutramine étaient qualitativement similaires (bien qu'environ 10 fois moins puissants) à ceux de la d-amphétamine (à raison de 0,2 mg/kg i.v.), mais plus durables. Les effets chronotropes positifs étaient moindres. Un prétraitement à la réserpine atténuait de façon marquée les effets des deux composés. Chez des chiens anesthésiés, la sibutramine a eu peu d'effet sur la TA moyenne, la FC et l'ECG à des doses de 0,03 et de 0,1 mg/kg i.v. À la dose de 0,3 mg/kg i.v., on notait une légère augmentation de la TA moyenne et une baisse de la FC. À des doses de 1 à 10 mg/kg i.v., les changements étaient plus marqués et comportaient une baisse proportionnelle à la dose et transitoire de la TA ainsi qu'une augmentation de la FC, suivies d'une légère hausse de la TA et d'une chute plus prolongée de la FC. L'ECG n'était pas modifié à moins de 3 mg/kg. À dose de 3 et de 10 mg/kg i.v., on notait une réduction transitoire de l'intervalle P-R, ainsi qu'une augmentation de la hauteur des ondes QRS. À la dose de 10 mg/kg, la hauteur de l'onde P a légèrement augmenté chez un des trois chiens étudiés.

Effets sur le système rénal (chez des animaux présentant une surcharge hydrique)

Chez la souris, les doses ≤ 10 mg/kg n'avaient aucun effet sur le volume urinaire ni sur l'excrétion de sodium et de potassium. À des doses de 3 et de 10 mg/kg, l'excrétion du chlorure a augmenté. Chez des rats recevant 1 mg/kg, le volume d'urine a augmenté deux et trois heures après l'administration; l'excrétion des électrolytes n'a pas été modifiée. À des doses de 3 et 10 mg/kg, le volume urinaire a augmenté à tous les intervalles vérifiés; l'excrétion du sodium et du chlorure a également augmenté. Chez des chiens, une dose de 3 mg/kg de sibutramine a augmenté le volume urinaire deux heures après l'administration; l'excrétion des électrolytes n'a pas été modifiée.

TOXICOLOGIE
Toxicité à court terme

Espèce	Souche	Groupe initial	Voie	Posologie (mg/kg/jr)	Durée (semaines)	Résultats
Souris	River CD1	5M+5F	Orale	dose unique 12,5, 25, 50, 100, 150, 200	2	DSE 12,5. > 25 hyperactivité. À 100, comportement stéréotypé, troubles moteurs et de la posture, dyspnée, râles. Dose max. non létale ♂: 50, ♀: 200. Dose létale min. ♂: 200 ♀: > 200.
Rat	Charles River CD	5M+5F	Orale	dose unique 12,5, 25, 50, 100, 150	222	DSE 1,5. > 25 hyperactivité. > 100-150 ↑ respiration, dyspnée, râles, larmolement, taches d'urine, dépression, irritation GI, hépatomégalie. Dose max. non létale ♂: 100, ♀: 50. Dose létale min. ♂: 150, ♀: 100.
	Charles River CD	5M+5F	Intra-péritonéale	dose unique 6,25, 12,5, 25, 50, 75		À ≥ 12,5 hyperactivité; > 25 irritation GI, adhérences, hypertrophie des hépatocytes centrolobaires; > 75 changements comportementaux, moteurs, tremblements, convulsions, dépression
	CrI:CD [SD]BR	5M+5F	Inhalation	0,017, 0,063, 0,431 0,017, 0,063, (mg/l)		DSE 0. À 0,017 réflexe de sursaut exagéré, piloérection; ≥ 0,431 éjaculation, rhinite, agressivité, automutilation, nécrose et microvacuolisation des hépatocytes, congestion pleurale, œdème. Dose max. non létale : 0,063. Dose létale min. 0,431. Des doses inhalées plus élevées (1,013) ont produit de l'ataxie, des convulsions et de la détresse respiratoire.
Chien	Beagle	1M+1F	Orale	3, 10, 20, 40	2	DSE 3. À 10: ↑ ou ↓ activité, mouvements stéréotypés de la tête et de la bouche, ↑ salivation, mydriase. À 40: ♀ convulsions, ♂ 20 & 40 vomissements. Dose max. non létale ♂: 40, ♀: 20. Dose létale min. ♂: > 40, ♀: 40.
Singe	Cynomolgus	1M+1F (2M+2F, 50 mg seulement)	Orale	Doses successives allant de 1 à 100	2	DSET 10. À > 20 mg mydriase. À > 30, ↑ activité, excitabilité; troubles visuels. Dose max. non létale ♂ 20, ♀ 100. Dose létale min. ♂: > 50, ♀: > 100.

DSE : dose sans effet

DSET : dose sans effet toxique

Résultats Toxicité à long terme

Espèce	Souche	Groupe initial	Voie	Posologie (mg/kg/jr)	Durée (semaines)	Résultats
Souris	River CD1	10M + 10F	Orale	6,25, 12,5, 25,0	313	Diminution du gain de poids, ↑ poids absolu du foie à toutes les doses. ↑ activité, trouble de la distribution du glycogène hépatique (♂) à toutes les doses et d'importance proportionnelle à la dose. À ≥ 3,2, ↑ vacuolisation cytoplasmique des cellules acineuses salivaires (♀). À ≥ 8, hyperactivité, ↓ glycogène périporte et hépatique, hypertrophie des hépatocytes centrolobaires. À 50, dyspnée lente, râles.
	River CD1	12M + 12F	Orale	3,2, 8, 20, 50		
Rat	Charles River CD	5M+5F	Orale	3, 10, 30	226	Toutes les doses : ↓ poids relatif des organes et du cholestérol; pour ♂, hémococoncentration, ↑ temps de coagulation, ↓ triglycérides, ↑ cellules myéloïdes, de la bilirubine et de l'ALP À ≥ 3, ↓ poids corporel et de la consommation alimentaire. À ↑ 30, irritation gastrique macroscopique. ↑ rapport cell. myéloïdes/érythroïdes, Hb (à 20); ↓ Cr, Na, K, Ca (♂20), glucose, protéines, urée, enzymes hépatiques, bilirubine dans le sérum (♀). ↑ Poids relatif des reins, glandes salivaires, utérus (à 20), vacuolisation des hépatocytes. Agrégats de macrophages sous-pleuraux chez ♂.
	Charles River CD	20M+20F	Orale	3,2, 8, 20		
Chien	Beagle	1M+1F	Orale	10	10j	À ≥ 10, ↑ SGOT (AST), SGPT (ALT) et bilirubine, ↓ protéines sériques, comportement actif ou très calme, ↑ salivation.
				15	8j	

Espèce	Souche	Groupe initial	Voie	Posologie (mg/kg/jr)	Durée (semaines)	Résultats
	Beagle	4M+4F	Orale	20 à 10 10 à 15 jusqu'à dose max. tolérée; augmentée après 6 sem.	9j 24	À ≥ 15, saignements intestinaux et fécaux, hémorragie interstitielle, hémococoncentration, baisse de la consommation alimentaire. À 20 : ↓ temp. rectale, changements comportementaux. Mouvements stéréotypés, changements comportementaux, ↓ poids corporel, du poids absolu et relatif du foie et du poids relatif des reins, ↓ temp. rectale, ↓ volume urinaire, ↑ rapport cell. myéloïdes/érythroïdes, mydriase, inhibition du réflexe pupillaire.
Singe	Cynomolgus	1M 1F	Orale	10 15 20 30	8j 7j 4j 56	À ≥ 10, mydriase, À ≥ 15, excitabilité ↓ poids corporel, ↓ consommation de nourriture À ≥ 20, vacuolisation des graisses hépatocellulaires À 30 troubles visuels
	Cynomolgus	4M+4F	Orale	1, 3, 10 10	13 7j	Vomissements occasionnels, perte de poids corporel initiale, ↓ de la perte de poids corporel.
	Cynomolgus	5M+5F	Orale	1, 3, 10	52	Hyperactivité, agitation, léchage des babines, calme excessif, activité réduite, ↓ poids corporel et consommation d'aliments.

Mutagenèse et cancérogenèse

Mutagenèse

Épreuve	Sibutramine	BTS 54 345 (métabolite 1)	BTS 54 505 (métabolite 2)	BTS 58 726 dérivé intermédiaire	BTS 64 472 (métabolite 5)	BTS 65 400 (métabolite 6)
<i>In vitro</i>						
Mutagenèse bactérienne (test d'Ames) Salmonella typhimurium ± activation métabolique	(-) oui	Faiblement +, (sans activation) oui	Faiblement +, (sans activation) oui	(-), 2 ^e test (+) (sans activation) oui	(-) non	(-) non
Test de mutation/cellules de mammifères V9 6-thioguaninerésistance ± activation métabolique	(-) oui	(-) oui	(-) oui	(-) oui	(-) non	(-) non
Test de réparation de l'ADN des cellules HeLA S3 de mammifères ± activation métabolique	NF	(-) oui	(-) oui	(-) oui	(-) non	(-) non
Test de clastogenèse des lymphocytes humains ± activation métabolique	(-) oui	(-) oui	(-) oui	(-) non	(-) non	(-) non
<i>In vivo</i>						
Test du micronoyau chez la souris (témoin négatif = cyclophosphamide)	(-)	(-)	(-)	(-)	NF	NF
Test de réparation de l'ADN du foie de rat	NF	(-)	(-)	NF	NF	NF

BTS 54 345 chlorhydrate du métabolite 1

BTS 54 505 chlorhydrate du métabolite 2

BTS 59 482 maléate du métabolite 3

BTS 64 472 fumarate de l'aglycone du métabolite 5

BTS 64 473 fumarate de l'aglycone du métabolite 4

BTS 65 400 chlorhydrate de l'aglycone du métabolite 6

NF : non fait

Cancérogénèse

Espèce	Souche	Groupe initial	Voie	Posologie (mg/kg/jr)	Durée (semaines)	Résultats
Souris	River CD1	52M 52F	Orale (dans la nourriture)	0, 1,25, 5, 20	95-104	Pas d'effet sur la survenue globale de tumeurs bénignes et malignes, ni sur la survie. ↓ adénomes gastriques chez les mâles. Légère augmentation des vacuolisations des cellules séreuses chez les mâles.
Rat	Charles River CD	52M+52F	Orale (dans la nourriture)	0, 1, 3, 9	104	Pas d'effet sur la survenue globale de tumeurs bénignes et malignes, ni sur la survie. Légère ↑ des tumeurs bénignes des cellules interstitielles testiculaires et ↓ des fibroadénomes des glandes mammaires (♀).

Reproduction et tératologie

Segment	Espèce/ Souche	Groupe initial	Voie	Posologie (mg/kg/jr)	Durée (jours ou semaines)	Résultats
I Fécondité et rendement reproductif général Rat Charles River	Rat Charles River COBS CD	12M 24F	Orale Gavage	0, 1, 3, 10 0, 1, 3, 10	60 j avant l'accouplement jusqu'au sacrifice. 14 j avant l'accouplement jusqu'à la césarienne ou au sevrage de la génération F ₁	À 10: toxicité pour ♂ et ♀ F ₀ . Signes d'embryotoxicité et de fœtotoxicité à doses élevées. F ₁ : ↓ de taille mais comportement normal. À 3 : légère embryotoxicité, pas de fœtotoxicité, poids des petits plus faible au cours des 6 premières semaines.
II Embryotoxicité	Rat Charles River COBS CD	14 à 40F	Orale	0, 1, 3, 10	Jour 7 à 17 après l'accouplement	À >10, quelques signes de toxicité maternelle. Pas de signe d'embryotoxicité, de fœtotoxicité, ni de tératogénèse. Pas d'effet sur le développement physique ou comportemental de F ₁ .
II Embryotoxicité	Lapin Dutch-Belted	14 à 16F	Orale	0, 3, 15, 75	Jour 7 à 19 après l'accouplement	À 75, toxicité maternelle importante (4 morts), irritation GI. Légère toxicité fœtale à 75, légère ↓ de poids. Côtes surnuméraires, mais pas d'effets globaux sur la survenue de malformations congénitales liées au médicament.
II Embryotoxicité	Lapin New Zealand White	13 à 16F accouplées	Orale	0, 3, 12, 50	Jour 7 à 19 après l'accouplement	Effets sur SNC chez femelles à 12, 50, perte de poids à 50. ↑ incidence de 13 ^e côte et de déplacement de la ceinture pelvienne, probablement causé par stress maternel. Anomalies cardiaques spécifiques de l'espèce. Aucun signe de tératogénèse.
II Embryotoxicité	Lapin New Zealand White	32 ou 33F	Orale	0, 12, 24	Jour 6 à jour 18 de la gestation	À 24, effets sur le SNC des mères et perte de poids marquée. Pas de signe d'embryotoxicité ni de fœtotoxicité. À 24, ↑ aorte petite, malformations de la 13 ^e côte. À 12, effet similaire, mais moins marqué et non significatif.
III Périnatal et postnatal	Rat Charles River CD	25F	Orale	0, 0.1, 1, 3, 10	Jour 17 de la gestation à jour 21 de l'allaitement	DSE générale pour toxicité maternelle F ₀ : 0.1. DSE F ₁ pour les paramètres de comportement et de développement : 1.0. Pas d'effet observable sur la capacité de reproduction de F ₁ à 3. Cannibalisme, agressivité des mères observée à la dose élevée originale (10), contribuant à la mortalité de F ₁ .
III Périnatal et postnatal avec nourrices	Rat Charles River CD	25F	Orale	0, 3	Jour 17 de la gestation à jour 21 de l'allaitement	Signes d'effets secondaires liés directement au médicament sur la mortalité des petits jusqu'au jour 4 de l'allaitement. Les rejets témoins élevés par les mères traitées présentaient une ↓ de poids corporel, indiquant une toxicité du médicament pour les

						mères.
--	--	--	--	--	--	--------

DSE : dose sans effet

REFERENCES

1. Study I. Bray GA, Blackburn GL, Ferguson JM, Greenway FL, Jain AK, Mendel CM, et coll. Sibutramine produces dose-related weight loss. *Obes Res.* 1999; 7(2): 189-198.
2. Study II. Smith IG et Goulder MA. Randomized Placebo-Controlled Trial of Long-Term Treatment with Sibutramine in Mild to Moderate Obesity. *J Fam Pract.* 2001; 50(6): 505-512.
3. Study III. Apfelbaum M, Vague P, Ziegler O, Hanotin C, Thomas F et Leutenegger E. Long-term maintenance of weight loss after a very-low-calorie diet: A randomized blinded trial of the efficacy and tolerability of sibutramine. *Am J Med.* 1999; 106(2): 179-184.
4. Hind ID, Mangham JE, Ghani SP, Haddock RE, Garratt CJ et Jones RW. Sibutramine pharmacokinetics in young and elderly healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1999; 54(11): 847-849.
5. Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM et Griffiths J. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2000; 2(2): 105-112.
6. Cole JO, Levin A, Beake B, Kaiser PE et Scheinbaum ML. Sibutramine: A new weight loss agent without evidence of the abuse potential associated with amphetamines. *J Clin Psychopharmacol.* 1998; 18(3): 231-236.
7. Back DJ, Fearn R, Oliver S, Stott DA et Wynne D. Lack of effect of sibutramine on the efficacy of oral contraceptive steroids in healthy women. *Int J Pharm Med.* 1997; 11(2):71-76.
8. Garratt CJ, Hind ID et Haddock RE. Single/repeat dose kinetics of sibutramine metabolites in obese subjects [Abstract]. *J Clin Pharmacol.* 1995; 35: 928.
9. Kaiser PW et Hinson JL. Sibutramine: Dose response and plasma metabolite concentrations in weight loss [résumé]. *J Clin Pharmacol.* 1994; 34:1019.
10. Leone MB, Hinson JL, Leese PT, Moulton JT, Carter FJ et Faulkner RD. Steady-state interaction study of sibutramine (MERIDIA[®]) and erythromycin in uncomplicated obese subjects. [Résumé]. *Pharm Res.* 1996; 13(9): S116.
11. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW et Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol.* 1995; 141(7):637-644.
12. Monographie de produit -- Meridia[®] (chlorhydrate de sibutramine monohydraté) capsules de 10 mg et de 15 mg. Laboratoires Abbott, ltée. Date de révision : 20 octobre 2009.

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS A LIRE

PARTIE III : INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS

Pr **APO-SIBUTRAMINE**
(chlorhydrate de sibutramine monohydraté)

La présente notice est la partie III d'une monographie en trois parties du produit APO-SIBUTRAMINE publiée lorsque le médicament a été approuvé pour vente au Canada. Elle est expressément destinée aux consommateurs. La notice est un résumé qui ne donne pas tous les renseignements sur le produit APO-SIBUTRAMINE. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DU MÉDICAMENT

Indications :

APO-SIBUTRAMINE (chlorhydrate de sibutramine monohydraté) est un médicament d'ordonnance à prendre une fois par jour, qui favorise la perte de poids et le maintien de la perte de poids. Ce médicament doit être utilisé dans le cadre d'un programme global de prise en charge du poids sous la surveillance de votre médecin, comprenant un régime alimentaire à teneur réduite en calories et un programme d'activités physiques adaptées. Vous perdrez plus de poids si vous augmentez vos activités physiques en plus de manger mieux. APO-SIBUTRAMINE ne peut être prescrit que par un médecin.

APO-SIBUTRAMINE est destiné aux patients dont l'excédent de poids représente, de l'avis de leur médecin, un risque pour leur santé. APO-SIBUTRAMINE peut vous convenir si vous présentez un surpoids important (indice de masse corporelle [IMC] de 30 kg/m² ou plus). APO-SIBUTRAMINE peut également vous convenir si vous présentez un certain surpoids (un IMC de 27 kg/m² ou plus) et d'autres facteurs de risque (p. ex., hypertension, diabète, taux de cholestérol élevé, tour de taille important). L'IMC ne mesure pas directement les tissus adipeux (graisse); ces directives ne s'appliquent donc pas aux athlètes ni aux femmes enceintes.

Votre médecin peut également s'inquiéter de la partie de votre corps où se situe votre excédent de poids. La masse de graisse viscérale, c'est-à-dire le tissu adipeux entreposé au niveau de l'abdomen, représente un risque significatif pour la santé. Le meilleur

indicateur de la masse de graisses viscérale est la circonférence abdominale, qui est mesurée à mi-chemin entre le tour de taille et le bas des côtes. Pour représenter un risque pour la santé, la circonférence abdominale d'une femme doit dépasser 88 cm ou 35 po et, pour les hommes, dépasser 102 cm ou 40 po.

Comment déterminer votre indice de masse corporelle (BMI) :

Vous trouverez à la fin de ce document un tableau de l'IMC en fonction du poids et de la taille. On obtient l'IMC en divisant le poids exprimé en kilogrammes par la taille exprimée en mètres, mise au carré. Voici comment utiliser ce tableau :

Situez le poids le plus proche du vôtre dans la colonne de gauche.

Puis situez la taille la plus proche de la vôtre dans la première rangée du tableau.

Le nombre figurant dans la case où ces deux paramètres se rencontrent correspond à votre IMC. (Par exemple, une personne qui pèse 180 lb et mesure 5 pi 5 po, présenterait un IMC de 30, tout comme une personne de 6 pi pesant 220 lb, ou une personne de 5 pi 1 po pesant 160 lb.)

Mode d'action :

APO-SIBUTRAMINE agit en vous aidant à vous sentir rassasié(e) plus rapidement. APO-SIBUTRAMINE n'est pas un médicament de type amphétamine. La faim continuera à vous indiquer qu'il est temps de manger, mais APO-SIBUTRAMINE vous aidera à être rassasié(e) avec moins de nourriture.

APO-SIBUTRAMINE est prescrit pour vous aider à perdre du poids et à maintenir cette perte de poids, mais vous devrez quand même fournir un effort. APO-SIBUTRAMINE doit faire partie d'un programme global de perte de poids, supervisé par votre médecin, comprenant un régime alimentaire à teneur réduite en calories et un programme d'activités physiques adaptées.

Pourquoi APO-SIBUTRAMINE doit-il faire partie d'un programme de prise en charge du poids?

Votre excédent de poids résulte d'un excédent d'énergie. Vous consommez plus d'énergie, sous forme d'aliments, que vous n'en dépensez sous forme d'activités physiques. Pour perdre du poids et

maintenir un poids plus faible, vous devez inverser ce déséquilibre. En augmentant vos activités physiques et en diminuant la quantité de nourriture que vous mangez, vous augmentez le déficit énergétique et perdrez une plus grande quantité de gras. APO-SIBUTRAMINE vous aide à réussir, mais vous devez faire votre part.

Combien de temps prend APO-SIBUTRAMINE avant d'agir?

Chaque personne répond différemment à APO-SIBUTRAMINE, utilisé dans le cadre d'un programme global de perte de poids. Si vous faites votre part, APO-SIBUTRAMINE vous aidera. Vous

pourriez perdre 4 livres ou plus (1,8 kg ou plus) au cours du premier mois de traitement par APO-SIBUTRAMINE. Si vous constatez que vous perdez moins que 4 livres (1,8 kg) au cours du premier mois, votre médecin pourra réévaluer la situation. Tout votre programme de perte de poids pourrait être réexaminé, y compris vos choix de menus et votre niveau d'activités physiques. Votre médecin pourrait vous conseiller de choisir d'autres aliments ou d'augmenter vos activités physiques. Il est possible aussi qu'il décide d'augmenter votre posologie d'APO-SIBUTRAMINE si votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque n'ont pas augmenté de façon marquée.

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS A LIRE

La plupart des gens qui perdent du poids à l'aide d'APO-SIBUTRAMINE le perdent au cours des 6 premiers mois de traitement. Votre médecin peut envisager de cesser APO-SIBUTRAMINE si vous n'avez pas obtenu une perte de poids cliniquement significative (au moins 5 % de votre poids corporel initial) en 3 à 6 mois.

Quelle perte de poids a-t-on observée sous APO-SIBUTRAMINE?

Les patients recevant APO-SIBUTRAMINE tout en suivant un régime alimentaire à teneur réduite en calories ont présenté une perte de poids significative pendant les 6 premiers mois du traitement, et cette perte de poids significative a été maintenue pendant un an. Au cours d'une étude de 12 mois, la perte de poids moyenne chez les patients prenant APO-SIBUTRAMINE à 10 mg par jour était d'environ 10 lb et, chez ceux prenant APO-SIBUTRAMINE à 15 mg par jour, d'environ 14 lb. La perte de poids moyenne, chez les personnes sous régime alimentaire à teneur réduite en calories seulement, était de 3,5 lb.

Pour maintenir votre perte de poids à long terme, vous devez modifier votre mode de vie pendant que vous prenez APO-SIBUTRAMINE, afin de pouvoir maintenir votre nouveau poids après la fin du traitement médicamenteux. Quand ils arrêtent le traitement par APO-SIBUTRAMINE, la plupart des patients reprennent du poids à moins qu'ils n'aient modifié leurs habitudes alimentaires et augmenté leur niveau d'activités physiques.

Contre-indications :

APO-SIBUTRAMINE ne doit pas être pris en cas de :

- absence de risque médical lié à leur surpoids, de l'avis de leur médecin;
- coronaropathie diagnostiquée et/ou angine (douleurs thoraciques liées au cœur);
- arythmies (battements cardiaques irréguliers);
- antécédents de crise cardiaque;
- insuffisance cardiaque congestive;
- antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT);
- hypertension non maîtrisée ou mal maîtrisée (car APO-SIBUTRAMINE augmente de façon marquée la tension artérielle chez certains patients);
- dépression ou toute autre maladie psychiatrique;
- prise de médicaments d'ordonnance pour le traitement d'une dépression ou de toute autre maladie psychiatrique;
- prise de médicaments d'ordonnance appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) en raison d'une dépression, de la maladie de Parkinson ou de tout autre problème (par exemple, Eldepryl®, Parnate®, Nardil®, Manerix®);
- prise d'autres médicaments agissant sur un neurotransmetteur du cerveau appelé sérotonine (par exemple, Prozac®, Zolof^{MC}, Effexor®, Luvox® ou Paxil®), y compris les plantes médicinales (comme le millepertuis);
- prise d'autres médicaments pour perdre du poids, agissant sur le cerveau (p. ex. : phentermine); il peut s'agir de médicaments d'ordonnance ou en vente libre ou de plantes médicinales;
- anorexie mentale ou boulimie;
- antécédents de réaction allergique à APO-SIBUTRAMINE ou à la sibutramine;
- maladie hépatique grave;
- maladie rénale;
- grossesse en cours ou prévue;
- allaitement;
- antécédents de convulsions (épilepsie);
- glaucome à angle fermé (maladie des yeux);
- âge inférieur à 18 ans;

- âge supérieur à 65 ans.

Si vous vous demandez si vous devriez prendre APO-SIBUTRAMINE ou non, parlez-en à votre médecin.

IMPORTANT : Il est très important que vous avisiez votre médecin de famille et tout autre professionnel de la santé des médicaments que vous prenez ainsi que de vos troubles médicaux et allergies.

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS À LIRE

Ingrédient médicamenteux :

chlorhydrate de sibutramine monohydraté

Ingrédients non médicinaux importants :

Silice colloïdale, monohydrate de lactose, stéarate de magnésium et cellulose microcristalline dans une capsule de gélatine dure [contenant : Bleu FD&C n° 2 (capsules de 10 mg seulement), gélatine, Jaune D&C n° 10 (capsules de 15 mg seulement) laurylsulfate de sodium, dioxyde de titane et encre d'imprimerie].

Formes pharmaceutiques offertes :

Capsules de 10 mg et de 15 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre APO-SIBUTRAMINE, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

Il est important d'aviser votre médecin de tous vos antécédents médicaux, de toute prise présente ou passée de médicaments pour perdre du poids, de vos troubles médicaux et symptômes actuels, des médicaments que vous prenez ou avez pris (médicaments d'ordonnance, en vente libre et plantes médicinales) et de toute allergie antérieure à des médicaments.

Il est important que vous avisiez votre médecin de tout problème de santé : maladie cardiaque (quelle qu'elle soit), hypertension, céphalées/migraines, glaucome, crises convulsives, dépression ou toute autre maladie psychiatrique, maladie de Parkinson, antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou accident ischémique transitoire (AIT), problèmes thyroïdiens, ostéoporose, calculs biliaires, maladie hépatique, maladie rénale, antécédents de troubles graves de l'alimentation (anorexie mentale ou boulimie) ou tout autre problème médical.

Grossesse et allaitement

Les femmes enceintes ou qui allaitent ne doivent pas utiliser APO-SIBUTRAMINE. Vous devez aviser votre médecin immédiatement si vous devenez enceinte ou si vous envisagez de le devenir.

Au sujet de la grossesse

Les femmes pouvant devenir enceintes doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant qu'elles prennent APO-SIBUTRAMINE. Assurez-vous auprès de votre médecin d'utiliser une méthode de contraception sécuritaire et efficace pendant que vous prenez APO-SIBUTRAMINE.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments pouvant entrer en interaction avec APO-SIBUTRAMINE comprennent :

Vous ne pouvez pas prendre APO-SIBUTRAMINE si vous prenez des médicaments d'ordonnance appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Il est particulièrement important d'avertir votre médecin si vous prenez ces médicaments, qui sont parfois utilisés pour traiter la dépression ou la maladie de Parkinson (par exemple, Eldepryl®, Nardil®, Parnate®, Manerix®), car des réactions graves, parfois mortelles, peuvent survenir si l'on prend APO-SIBUTRAMINE® en même temps que des IMAO.

Si vous prenez actuellement un IMAO, votre médecin vous demandera d'arrêter de le prendre pendant au moins deux semaines complètes avant de commencer le traitement par APO-SIBUTRAMINE.

Si vous prenez actuellement APO-SIBUTRAMINE, votre médecin vous demandera d'arrêter de le prendre pendant au moins deux semaines complètes avant de commencer le traitement avec un IMAO.

Vous ne devez pas prendre APO-SIBUTRAMINE si vous prenez déjà des médicaments favorisant la perte de poids agissant sur le cerveau (par exemple, la phentermine). Il peut s'agir de médicaments d'ordonnance, en vente libre ou de plantes médicinales.

Par ailleurs, on a signalé un syndrome médical rare mais grave, appelé « syndrome sérotoninergique » chez des patients recevant des médicaments comme APO-SIBUTRAMINE avec d'autres médicaments pouvant affecter l'activité de la sérotonine, comme les suivants : antidépresseurs (par exemple, Desyrel®, Effexor®, Eldepryl® (non disponible au Canada), Serzone® (non disponible au Canada), Nardil®, Parnate®, Paxil®, Prozac®, Zoloft®, Ludiomil® (non disponible au Canada), Asendin® (non disponible au Canada), Elavil®, Etrafon® (non disponible au Canada), Norpramin®, Sinequan^{MC}, Surmontil®, Tofranil®, Triavil® (non disponible au Canada), Luvox®,

Anafranil®, Manerix®), antimigraineux (Imitrex®, Maxalt®, Zomig®, Amerge®), dihydroergotamine, certains analgésiques comme Demerol® (mépéridine), Duragesic® (fentanyl) et Talwin® (pentazocine), dextrométhorphan (antitussif retrouvé dans de nombreux médicaments contre la toux), lithium et tryptophane (acide aminé). Le syndrome sérotoninergique, qui nécessite un traitement médical d'urgence, peut inclure un ou plusieurs des symptômes

suiuants : nervosité, perte de conscience, confusion, désorientation, anxiété, agitation, faiblesse, tremblements, incoordination, fièvre, frissons, transpiration, vomissements et augmentation de la fréquence cardiaque.

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS A LIRE

On ne doit pas prendre APO-SIBUTRAMINE avec des médicaments utilisés pour traiter la dépression ou d'autres maladies psychiatriques.

On ne doit pas prendre APO-SIBUTRAMINE avec du millepertuis.

De nombreux décongestionnants et médicaments en vente libre contre la toux, le rhume et les allergies, renfermant des ingrédients comme la phénylpropanolamine (non disponible au Canada), l'éphédrine ou la pseudoéphédrine, ainsi que certains anti-inflammatoires (p. ex. : AINS), peuvent augmenter la tension artérielle ou la fréquence cardiaque. Avant de prendre ces médicaments, vous devez vérifier auprès de votre médecin si vous pouvez les prendre en même temps qu'APO-SIBUTRAMINE. Votre médecin peut vous conseiller de prendre un certain type de médicament contre la toux, le rhume ou l'allergie ou un certain type de décongestionnant qui ne causera pas d'interaction avec APO-SIBUTRAMINE.

Suppléments nutritionnels

Vous pouvez prendre des suppléments nutritionnels, comme des vitamines, des minéraux et des acides aminés (à l'exception du tryptophane) pendant que vous prenez APO-SIBUTRAMINE. Assurez-vous d'aviser votre médecin des suppléments nutritionnels que vous prenez et des raisons pour lesquelles vous les prenez. Vous ne devez pas prendre APO-SIBUTRAMINE si vous prenez du tryptophane. Vous ne devez prendre aucune plante médicinale ou médicament en vente libre favorisant la perte de poids pendant que vous prenez APO-SIBUTRAMINE.

Alcool et boissons contenant de l'alcool

APO-SIBUTRAMINE peut augmenter les effets sédatifs de l'alcool. Il est important d'indiquer à votre médecin quel type de boissons alcoolisées vous buvez et à quelle fréquence. De plus, l'alcool augmente les

calories que vous absorbez sans avoir de valeur nutritive, ce qui rend la perte de poids plus difficile.

Café, thé et breuvages contenant de la caféine

On peut prendre APO-SIBUTRAMINE en toute sécurité avec des quantités modérées de café, de thé ou de boissons contenant de la caféine. Vérifiez auprès de votre médecin que vous ne souffrez d'aucun problème médical pouvant être aggravé par la consommation de ces boissons, indépendamment de la prise d'APO-SIBUTRAMINE. Si vous consommez une grande quantité de boissons caféinées, ou si vous utilisez des pilules en vente libre renfermant de la caféine, parlez-en à votre médecin.

APO-SIBUTRAMINE affecte-t-il l'efficacité de la pilule anticonceptionnelle?

Non.

BON USAGE DU MÉDICAMENT

Posologie usuelle :

On doit prendre la dose recommandée, telle que prescrite par le médecin, une fois par jour, le matin. Il faut avaler la capsule entière. Vous pouvez prendre APO-SIBUTRAMINE à jeun ou après un repas.

Pendant combien de temps puis-je prendre APO-SIBUTRAMINE?

Vous devez prendre APO-SIBUTRAMINE pendant que vous perdez du poids et par la suite pour maintenir votre perte de poids. Votre médecin décidera pendant combien de temps vous devez prendre APO-SIBUTRAMINE. Suivez ses conseils.

On ignore si APO-SIBUTRAMINE demeure sûr et efficace quand il est pris pendant plus d'un an.

Surdose:

En cas de surdose, contactez immédiatement votre médecin et/ou rendez-vous sans délai au service des urgences le plus proche. Si vous ne pouvez pas contacter votre médecin ou vous rendre au service des urgences, appelez votre centre antipoison (consultez la première page de votre annuaire téléphonique).

Dose manquée:

Si vous oubliez de prendre une dose d'APO-SIBUTRAMINE, prenez la dose suivante, comme prévu, le lendemain matin. Ne prenez pas de capsule supplémentaire pour compenser la dose oubliée.

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS A LIRE

EFFETS SECONDAIRES ET COMMENT RÉAGIR

Quels sont les effets secondaires fréquents d'APO-SIBUTRAMINE?

Comme tous les médicaments, APO-SIBUTRAMINE peut entraîner des effets secondaires. Dans les études, les effets secondaires les plus fréquents comprenaient : sécheresse de la bouche, anorexie, insomnie (incapacité de s'endormir) et constipation. Parmi les autres effets secondaires possibles, on retrouve : augmentation de la transpiration, augmentation de la tension artérielle et augmentation de la fréquence cardiaque. Ces effets secondaires sont en général légers et n'ont habituellement pas entraîné l'abandon du traitement par APO-SIBUTRAMINE.

APO-SIBUTRAMINE affecte-t-il la tension artérielle ou la fréquence cardiaque?

APO-SIBUTRAMINE cause une augmentation importante de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque chez certains patients. L'augmentation de la tension artérielle peut être moins marquée, et avoir moins de risque d'apparaître si vous réussissez à perdre du poids.

Comme l'augmentation de la tension artérielle n'est pas perceptible comme effet secondaire gênant, vous devrez faire vérifier régulièrement votre tension artérielle sous APO-SIBUTRAMINE. Votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque devront être mesurées avant l'instauration du traitement par APO-SIBUTRAMINE, et vous devrez rendre visite à votre médecin toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois du traitement et à des intervalles de 1 à 3 mois par la suite, tant que vous prendrez APO-SIBUTRAMINE. Si vous présentez une élévation significative de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque sous APO-SIBUTRAMINE, votre médecin pourra décider de réduire la dose ou d'arrêter ce médicament.

Si vous souffrez d'hypertension bien maîtrisée avant de commencer le traitement par APO-SIBUTRAMINE, vous devrez néanmoins faire vérifier régulièrement votre tension artérielle par votre médecin. Vous ne devez pas prendre APO-SIBUTRAMINE si vous souffrez d'hypertension non maîtrisée ou mal maîtrisée.

APO-SIBUTRAMINE peut-il endommager les valves cardiaques?

Certains médicaments favorisant la perte de poids ont été associés à un dysfonctionnement des valves cardiaques (valvulopathie cardiaque). Les patients participant à deux études sur APO-SIBUTRAMINE ont été examinés par des médecins qui ont utilisé l'échocardiographie pour étudier attentivement la structure et la fonction des valves cardiaques. Dans une étude, 104 patients ont reçu APO-SIBUTRAMINE pendant 6 mois. Aucun des patients ne présentait de valvulopathie cardiaque après 6 mois. Une autre étude examinait les patients qui avaient reçu soit APO-SIBUTRAMINE, soit un placebo (pilules de sucre) pendant des périodes allant de deux semaines à 16 mois. Les chercheurs ont observé que trois patients sur 132 (2,3 %) qui avaient pris APO-SIBUTRAMINE et deux patients sur 77 (2,6 %) qui avaient reçu un placebo présentaient une valvulopathie cardiaque. Les importantes données de pharmacosurveillance obtenues dans d'autres pays, y compris les États-Unis, n'ont révélé aucune augmentation de la fréquence de la valvulopathie cardiaque. Toutefois, étant donné le nombre limité de patients étudiés, on ignore encore si APO-SIBUTRAMINE peut causer ce problème.

Quand devrais-je appeler mon médecin?

Il est important de contacter immédiatement votre médecin en cas de symptômes ou de sensations qui vous causent une inquiétude quant à votre santé ou quant à un effet secondaire possible. Votre médecin vous conseillera. Si l'un ou l'autre des symptômes figurant dans le tableau **EFFETS SECONDAIRES**

GRAVES : FRÉQUENCE ET COMMENT

RÉAGIR apparaît, cessez de prendre APO-SIBUTRAMINE et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Visites de suivi chez le médecin

Assurez-vous de respecter vos rendez-vous de suivi avec votre médecin. Il pourra ainsi vérifier votre poids corporel, votre tension artérielle et votre état de santé général au fur et à mesure que vous essayez de perdre du poids et de maintenir cette perte de poids. Vous devrez rendre visite à votre médecin toutes les deux semaines pendant les trois premiers mois du traitement par APO-SIBUTRAMINE et à des intervalles de 1 à 3 mois par la suite, tant que vous prenez ce médicament.

Conduite automobile, activités dangereuses

Tout médicament qui agit sur le système nerveux central peut altérer le jugement, la pensée, la coordination ou l'agilité motrice. APO-SIBUTRAMINE ne devrait pas affecter la conduite automobile. Toutefois, surveillez tout signe de type fatigue, sédation ou perte de vigilance quand vous conduisez ou faites fonctionner des appareils dangereux.

Si vous avez des questions concernant votre travail et la prise d'APO-SIBUTRAMINE, parlez-en à votre médecin.

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS A LIRE

1.3.1 EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET COMMENT RÉAGIR				
Symptôme / effet		Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Cessez le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves	Tous les cas	
Fréquent	Augmentation de la tension artérielle;		✓	
	Augmentation de la fréquence cardiaque;		✓	✓
	Sensation de tête légère;		✓	✓
	Douleur abdominale;		✓	✓
	Nausées		✓	✓
Peu fréquent	Signes possibles du syndrome sérotoninergique : Accélération des battements cardiaques (plus de 100 battements par minute), nervosité, voile noir, désorientation, confusion mentale, anxiété, tremblements, perte de coordination musculaire, raideur musculaire ou rigidité, fièvre élevée, pupilles dilatées, frissons, transpiration, vomissements		✓	✓
	Douleur thoracique;		✓	✓
	Battements cardiaques forts ou irréguliers;		✓	✓
	Convulsions;		✓	✓
	Saignement ou ecchymoses;		✓	✓
	Difficulté à respirer;		✓	✓
	Souffle court		✓	✓
	Dépression;		✓	✓

On a signalé les effets secondaires supplémentaires suivants en pharmacovigilance :

- Maladies mentales (idées suicidaires, suicide et perte de contact avec la réalité).

La présente liste d'effets indésirables est incomplète. En cas d'effet inattendu survenant durant la prise

d'APO-SIBUTRAMINE, contactez votre médecin ou votre pharmacien

Réactions allergiques

Arrêtez de prendre APO-SIBUTRAMINE et avisez votre médecin immédiatement si vous présentez une éruption cutanée, de l'urticaire ou d'autres réactions allergiques.

APO-SIBUTRAMINE cause-t-il l'hypertension pulmonaire primitive (HPP)?

Certains autres médicaments favorisant la perte de poids ont été associés à une hypertension pulmonaire primitive (HPP), maladie rare, mais parfois mortelle.

Le mode d'action d'APO-SIBUTRAMINE, dans la perte de poids, est légèrement différent de celui de ces médicaments. Lors des études cliniques, aucun cas d'HPP n'a été signalé avec APO-SIBUTRAMINE. Toutefois, comme cette maladie est très rare, on ignore si APO-SIBUTRAMINE peut la causer ou non.

Le premier symptôme de l'HPP est habituellement l'essoufflement. Si vous présentez un essoufflement, ou bien si votre essoufflement s'aggrave, si vous ressentez des douleurs thoraciques, perdez connaissance ou présentez de l'enflure aux pieds, aux chevilles ou aux jambes, arrêtez de prendre APO-SIBUTRAMINE et contactez votre médecin immédiatement.

RANGEMENT DU MÉDICAMENT

APO-SIBUTRAMINE doit être entreposé à la température ambiante (entre 15 et 25°C), bien à l'abri de la chaleur et de l'humidité.

Il est important de conserver APO-SIBUTRAMINE dans un endroit sûr, hors de portée des enfants.

Ne prenez jamais plus de capsules APO-SIBUTRAMINE que la dose prescrite par votre médecin.

Ne partagez jamais APO-SIBUTRAMINE avec une autre personne.

RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS À LIRE

SIGNALEMENT D'EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS

Vous pouvez rapporter tout effet indésirable suspecté d'être associé à un produit de santé en le signalant au Programme Canada Vigilance, de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne, à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone sans frais au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance puis en l'envoyant :
 - Par télécopieur sans frais au 1-866-678-6789, ou
 - Par la poste au:
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701C
Ottawa, ON K1A 0K9

Les étiquettes de port payé, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance et le mode d'emploi sur la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffetMC Canada, à l'adresse :

www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php

NOTE : Pour des renseignements sur la prise en charge des effets indésirables, contactez votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Amerge[®], Anafranil[®], Asendin[™], Demerol[®], Desyrel[®], Duragesic[®], Effexor[®], Elavil[®], Eldepryl[®], Etrafon[®], Imitrex[®], Ludiomil[®], Luvox[®], Manerix[®], Maxalt[®], Nardil[®], Norpramin[®], Parnate[®], Paxil[®], Prozac[®], Serzone[®], Sinequan[®], Surmontil[®], Talwin[®], Tofranil[®], Triavil[™], Zolof[®] et Zomig[®] sont des marques déposées appartenant aux divers fabricants de ces produits, et non des marques déposées d'Apotex, Inc.

POUR DE PLUS AMPLES INFORMATIONS

Pour de plus amples informations, contactez d'abord votre médecin ou votre pharmacien.

On peut se procurer la présente notice ainsi que la monographie de produit complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec DISpedia, le Service d'information sur les médicaments d'Apotex au 1-800-667-4708

On peut également se procurer la présente notice au <http://www.apotex.ca/products>.

La présente notice a été préparée par Apotex Inc., Toronto, Ontario, M9L 1T9

Dernière révision : 10 novembre 2009.

INFORMATIONS IMPORTANTES A LIRE

		TAILLE, pi/po (m)																
		4'10"	4'11"	5'0"	5'1"	5'2"	5'3"	5'4"	5'5"	5'6"	5'7"	5'8"	5'9"	5'10"	5'11"	6'0"	6'1"	6'2"
		(1,47)	(1,50)	(1,52)	(1,55)	(1,57)	(1,60)	(1,63)	(1,65)	(1,68)	(1,70)	(1,73)	(1,75)	(1,78)	(1,80)	(1,83)	(1,85)	(1,88)
TAILLE, lb (kg)	120 (54,5)	25	24	23	23	22	21	21	20	19	19	18	18	17	17	16	16	15
	130 (59,1)	27	26	25	25	24	23	22	22	21	20	20	19	19	18	18	17	17
	140 (63,6)	29	28	27	27	26	25	24	23	23	22	21	21	20	20	19	19	18
	150 (68,2)	31	30	29	28	27	27	26	25	24	24	23	22	22	21	20	20	19
	160 (72,7)	34	32	31	30	29	28	28	27	26	25	24	24	23	22	22	21	21
	170 (77,3)	36	34	33	32	31	30	29	28	27	27	26	25	24	24	23	22	21
	180 (81,8)	38	36	35	34	33	32	31	30	29	28	27	27	26	25	24	24	23
	190 (86,4)	40	38	37	36	35	34	33	32	31	30	29	28	27	27	26	25	24
	200 (90,9)	42	40	39	38	37	36	34	33	32	31	30	30	29	28	27	26	26
	210 (95,5)	44	43	41	40	38	37	36	35	34	33	32	31	30	29	29	28	27
	220 (100,0)	46	45	43	42	40	39	38	37	36	35	34	33	32	31	30	29	28
	230 (104,5)	48	47	45	44	42	41	40	38	37	36	35	34	33	32	31	30	30
	240 (109,1)	50	49	47	45	44	43	41	40	39	38	37	36	35	34	33	32	31
	250 (113,6)	52	51	49	47	46	44	43	42	40	39	38	37	36	35	34	33	32
	260 (118,2)	54	53	51	43	48	46	45	43	42	41	40	38	37	36	35	34	33
	270 (122,7)	57	55	53	51	49	48	46	45	44	42	41	40	39	38	37	36	35
	280 (127,3)	59	57	55	53	51	50	48	47	45	44	43	41	40	39	38	37	36
290 (131,8)	61	59	57	55	53	51	50	48	47	46	44	43	42	41	39	38	37	
300 (136,4)	63	61	59	57	55	53	52	50	49	47	46	44	43	42	41	40	39	
310 (140,9)	65	63	61	59	57	55	53	52	50	49	47	46	45	43	42	41	40	
320 (145,5)	67	65	63	61	59	57	55	53	52	50	49	47	46	45	43	42	41	

- Les patients dont l'IMC est ≥ 30 peuvent être candidats au traitement par APO-SIBUTRAMINE
- Les patients dont l'IMC se situe entre 27 et 29 peuvent être candidats au traitement par APO-SIBUTRAMINE s'ils présentent d'autres facteurs de risque (p. ex. : hypertension, diabète, taux de cholestérol élevé, tour de taille important).