



Denna information är
avsedd för vårdpersonal.

Reductil®

M
Receptbelagt
Förmån

Abbott

Kapsel, hård 10 mg

**(Tillhandahålls för
närvarande ej)**

blå överdel och gul
underdel

Antiobesitasmedel

Aktiv substans:

Sibutramin

ATC-kod:

A08AA10

Läkemedlet omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Reductil® kapsel, hård 10 mg och 15 mg



Reductil ingår i läkemedelsförmånerna endast för behandling av feta patienter som har BMI minst 35 kg/m² och av överviktiga patienter som har BMI minst 28 kg/m² och som samtidigt har diabetes typ 2 eller blodfettsrubbing (dyslipidemi).

Indikationer

Reductil är indicerat som tillägg till ett viktbehandlingsprogram för

- Patienter med nutritionell obesitas med body mass index (BMI) på 30 kg/m² eller högre
- Patienter med nutritionell övervikt med BMI på 27 kg/m², eller högre om andra överviktsrelaterade riskfaktorer såsom typ II-diabetes eller dyslipidemi föreligger

Reductil bör endast förskrivas till patienter som inte har svarat tillfredsställande på adekvat utformat viktminskningsprogram



utan farmakologisk behandling, d.v.s patienter som har svårt att uppnå eller att bibehålla en viktminskning på mer än 5 % under 3 månader.

Behandling med Reductil bör endast ges som del av ett kombinerat viktbehandlingsprogram, inkluderande såväl kost- och livsstilsförändringar som ökad fysisk aktivitet. Detta integrerade synsätt är en förutsättning för bestående förändring av matvanor och livsstil, vilket är grundläggande för att bibehålla minskad vikt efter att behandlingen med Reductil har avslutats. Även efter avslutad behandling med Reductil bör patienten följas upp och få stöd för att bibehålla sin uppnådda viktminskning.

Kontraindikationer

Övervikt orsakad av organisk sjukdom.
Allvarliga ätstörningar i anamnesen. Psykisk sjukdom. Sibutramin har i djurstudier

visat potentiell antidepressiv effekt och därför kan det inte uteslutas att sibutramin skulle kunna utlösa en manisk episod hos personer med bipolär sjukdom. Samtidig användning, eller användning under de senaste 2 veckorna av monoaminoxidashämmare eller andra centralt verkande läkemedel mot psykisk sjukdom (såsom antidepressiva, antipsykotika) eller för viktreduktion eller tryptofan mot sömnstörningar. Gilles de la Tourette's syndrom. Kranskärlssjukdom, hjärtsvikt, arytm, takykardi, perifer arteriell sjukdom eller cerebrovaskulär sjukdom (stroke eller TIA). Otillräckligt kontrollerad hypertoni (>145/90 mmHg), Hypertyreoidism. Allvarligt nedsatt leverfunktion. Allvarligt nedsatt njurfunktion och hos patienter med terminal njursjukdom och dialysbehandling. Benign prostatahyperplasi med urinretention. Feokromocytom. Glaukom. Missbruk av droger, läkemedel eller alkohol. Graviditet och amning. Barn och ungdomar upp till 18



års ålder, samt patienter över 65 år, p.g.a. otillräcklig erfarenhet.

Dosering

Vuxna: Initial dos är en kapsel Reductil 10 mg en gång dagligen på morgonen. Kapseln sväljes hel med vätska.

Hos patienter med otillräcklig effekt av Reductil 10 mg (viktninskning mindre än 2 kg efter fyra veckors behandling) kan dosen ökas till en kapsel Reductil 15 mg 1 gång dagligen, förutsatt att Reductil 10 mg har tolererats bra.

Behandlingen ska avbrytas hos de patienter med otillräcklig effekt av Reductil 15 mg (viktninskning mindre än 2 kg efter ytterligare 4 veckors behandling med Reductil 15 mg).

Behandlingstiden med Reductil är upp till 1 år. Erfarenheten av längre tids behandling är begränsad. Behandlingen ska avbrytas hos de patienter vars viktninskning stabiliserats vid mindre än 5 % av den ursprungliga vikten



eller vars viktninskning varit mindre än 5 % av den ursprungliga vikten efter 3 månaders behandling. Behandlingen bör inte fortsätta hos de patienter som går upp 3 kg eller mer efter att de tidigare gått ned i vikt.

Hos patienter med andra samtidiga sjukdomstillstånd, rekommenderas att behandling med Reductil bör fortsätta om den uppnådda viktninskningen ger andra kliniska fördelar, såsom förbättrade lipidvärden hos patienter med dyslipidemi eller glykemisk kontroll vid typ II-diabetes.

Varningar och försiktighet

Blodtryck och hjärtfrekvens ska kontrolleras på alla patienter som behandlas med Reductil, då sibutramin, hos vissa patienter, har orsakat kliniskt relevant förhöjning av blodtrycket. Under de tre första behandlingsmånaderna ska dessa variabler kontrolleras varannan vecka; mellan månad 4 och 6 en gång i



månaden och därefter regelbundet med högst tre månaders intervall. Behandlingen ska avbrytas hos de patienter som i vila uppvisar ökad hjärtfrekvens ≥ 10 slag per minut eller ökning av systoliskt/diastoliskt blodtryck (≥ 10 mmHg) uppmätt vid två på varandra följande besök. Behandlingen ska avbrytas hos patienter med hypertoni, som tidigare varit väl kontrollerade, om blodtrycket överstiger 145/90 mmHg vid två på varandra följande mätningar. Hos patienter med sömnapné-syndrom ska blodtryckskontroll ske särskilt noggrant.

Även om sibutramin inte har associerats med primär pulmonell hypertension, är det viktigt att vid användning av viktreducerande läkemedel vara uppmärksam på symtom såsom tilltagande dyspné, bröstsmärtor och ankelödem vid rutinkontroller. Patienten ska uppmanas att uppsöka läkare snarast om sådana symtom uppträder. Reductil bör ges med försiktighet till patienter med epilepsi.

Hos patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion har förhöjda plasmanivåer observerats vid behandling med sibutramin. Även om inga biverkningar har rapporterats bör Reductil användas med försiktighet hos dessa patienter. Endast inaktiva metaboliter utsöndras renalt men Reductil bör ändå användas med försiktighet hos patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion. Reductil bör ges med försiktighet till patienter med hereditet för motoriska eller verbala tics. Kvinnor i fertil ålder ska använda adekvat preventivmedel vid behandling med Reductil. Sibutramin bör ges med försiktighet till patienter med öppenvinkel glaukom och de med risk för förhöjt intraokulärt tryck, t.ex. ärftlig disposition. I likhet med andra ämnen som hämmar serotonin återupptaget, finns det en ökad risk för blödning hos patienter som tar sibutramin (inklusive gynekologiska, gastrointestinala och andra hud- eller slemhinneblödningar). Sibutramin



skall därför användas med försiktighet hos patienter som har ökad blödningsbenägenhet och de som samtidigt tar läkemedel som är kända för att påverka hemostasen eller trombocytfunktionen. Sällsynta fall av depression, självmordstankar och självmord har rapporterats hos patienter som behandlats med sibutramin. Särskild uppmärksamhet krävs för de patienter som tidigare har haft depression. Om tecken eller symtom på depression uppträder under behandling med sibutramin, ska avbrytande av behandling med sibutramin och påbörjande av lämplig behandling övervägas. Reductil innehåller laktos och ska därför inte användas av patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption.

Interaktioner

Sibutramin och dess aktiva metaboliter elimineras genom metabolism i levern; det viktigaste enzymet är CYP 3A4, men CYP 2C9 och CYP 1A2 kan också bidra. Försiktighet ska vidtagas vid samtidig användning av Reductil och läkemedel som påverkar enzym CYP 3A4-aktivitet. CYP 3A4-hämmare omfattar ketokonazol, itrakonazol, erytromycin, klaritromycin, troleandomycin och ciklosporin. Vid samtidig administrering av sibutramin och ketokonazol eller erytromycin, i en interaktionsstudie, ökade plasmakoncentrationen (AUC) av sibutramins aktiva metaboliter (23 % resp. 10 %). Genomsnittlig hjärtfrekvens ökade med upp till 2,5 slag per minut jämfört med behandling enbart med sibutramin.

Rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och dexametason är CYP 3A4-inducerare och kan påskynda sibutramins



metabolism. Detta har dock inte studerats experimentellt

Samtidig användning av flera läkemedel, där var och en för sig ökar serotoninnivåerna i hjärnan kan ge upphov till allvarliga interaktioner. Detta fenomen kallas för serotonergt syndrom och kan i sällsynta fall uppkomma i samband med samtidig användning av selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) tillsammans med vissa läkemedel mot migrän (såsom sumatriptan, dihydroergotamin) eller tillsammans med vissa opioider (såsom pentazocin, petidin, fentanyl, dextrometorfan) eller vid samtidig användning av två SSRI-preparat.

Eftersom sibutramin bl a hämmar serotoninåterupptaget, bör Reductil inte användas samtidigt med andra preparat som också höjer serotoninnivåerna i hjärnan.

Samtidig användning av Reductil och andra preparat som kan höja blodtrycket eller hjärtfrekvensen (t.ex. sympatomimetika) har inte utvärderats systematiskt. Preparat av denna typ inkluderar vissa läkemedel mot hosta, förkylning och allergier (t.ex. efedrin, pseudoefedrin) och vissa slemhinneavsvällande medel (t.ex. xylometazolin). Försiktighet bör vidtas vid förskrivning av Reductil till patienter som använder dessa typer av läkemedel.

Reductil påverkar inte effekten av perorala preventivmedel.

Vid engångsdoser av sibutramin och samtidigt intag av alkohol, har inga ytterligare störningar i kognitiv- eller psykomotorisk funktion observerats. Emellertid är inte alkoholkonsumtion förenligt med rekommenderat viktbehandlingsprogram.

Det finns inga data tillgängliga beträffande samtidig användning av Reductil och orlistat.



Två veckor bör passera mellan utsättande av sibutramin och insättande av monoaminoxidashämmare.

Graviditet

Kategori B:3. Sibutramin ska inte användas under graviditet. Generellt anses det inte lämpligt att gravida kvinnor använder läkemedel för viktreduktion. Kvinnor i fertil ålder ska använda adekvat preventivmedel under behandling med sibutramin och informera sin läkare om de blir gravida eller önskar bli gravida under behandling. Inga kontrollerade studier har utförts med Reductil på gravida kvinnor. Studier på dräktiga kaniner har visat påverkan på reproduktionen vid för modern toxiska doser. Relevansen av dessa fynd på människa är okänd.



Amning

Grupp IVa. Det är okänt om sibutramin utsöndras i bröstmjolk. Behandling med Reductil är kontraindicerad vid amning.

Trafik

Patienter bör uppmärksammas på att deras förmåga att framföra fordon, att använda maskiner eller att arbeta under riskfyllda förhållanden kan påverkas vid behandling med centralt verkande läkemedel. Hos friska frivilliga har dock sibutramin ej påverkat psykomotorisk eller kognitiv funktion.

Biverkningar

De flesta rapporterade biverkningar med sibutramin inträffade tidigt i behandlingen (under de fyra första veckorna). Dessa minskade i intensitet och frekvens med tiden. I allmänhet var de ej allvarliga, ledde inte till avbrytande av behandlingen och var reversibla .



Biverkningarna som observerades i kliniska prövningar i fas II/III är listade enligt organsystem nedan (mycket vanliga >1/10, vanliga <1/10 och >1/100):

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Kardiovaskulär (se detaljerad lista nedan)	Vanliga	Takykardi Palpitationer Förhöjt blodtryck/hypertension Vasodilatation (flush)
Gastrointestinala	Mycket vanliga Vanliga	Förstoppning Illamående Försämring av hemorrojder
CNS	Mycket vanliga Vanliga	Muntorrhet Insomnia Yrsel

		Parestesier
		Huvudvärk
		Oro
Hud	Vanliga	Svettningar
Sensoriska funktioner	Vanliga	Förändrad smakupplevelse

Kardiovaskulära effekter: En genomsnittlig ökning har observerats i systoliskt och diastoliskt blodtryck i vila på 2-3 mmHg samt en genomsnittlig ökning av hjärtfrekvens på 3-7 slag per minut. Ytterligare ökning av blodtryck och hjärtfrekvens kan inte uteslutas i enstaka fall. Kliniskt signifikant ökning av blodtryck och hjärtfrekvens tenderar att inträffa tidigt i behandlingen (de första 4 till 12 veckorna). Behandlingen bör avslutas i sådana fall. Vid användning av Reductil hos patienter med hypertoni, se Varningar och försiktighet. Kliniskt signifikanta biverkningar som har observerats i kliniska studier och

som anmälts efter produkten registrerats finns listade nedanför i organsystem.

Blod: Trombocytopeni, Henoch-Schonlein purpura

Kardiovaskulära sjukdomar: Förmaksflimmer, paroxysmal supraventrikulär takykardi

Immunologiska: Allergiska hypersensitivitets reaktioner varierande från milda hudreaktioner och urtikaria till angioödem och anafylaktisk chock har rapporterats.

Psykiska: Agitation

Depression hos patienter både med och utan tidigare historia av depression har rapporterats.

CNS: Kramper

Serotoninsyndrom i kombination med andra ämnen som påverkar serotoninfrisättning.

Tillfällig störning i närminnet.

Ögon: Dimsyn

Gastrointestinala: Diarré, kräkning, gastrointestinal blödning

Hud: Alopeci, klåda, urtikaria, blödningar i huden (ekkymoser, petekier)

Urogenitala: Akut interstitiell nefrit, mesangio-kapillär glomerulonefrit, urinretention.

Reproduktionsorgan: Abnormal ejakulering/orgasm, impotens, menstruella förändringar, metrorragi

Laboratorieundersökningar: Reversibel höjning av leverenzymmer

Övriga: I sällsynta fall har man observerat symptom efter utsättning av läkemedlet såsom huvudvärk och ökad aptit.

Överdoser

Erfarenhet av överdosering med sibutramin är begränsad. De vanligaste biverkningarna förknippade med överdosering är takykardi, hypertension, huvudvärk och yrsel.

Behandlingen bör omfatta allmänna åtgärder vid överdosering såsom att vid behov hålla

fria luftvägar, monitorering av kardiovaskulära funktioner samt allmänt symtomatiska och stödjande åtgärder. Tidig tillförsel av aktivt kol kan fördröja absorptionen av sibutramin. Ventrikelsköljning kan också vara av värde. Hos patienter med förhöjt blodtryck eller takykardi kan försiktig behandling med betablockad vara indicerad. I en studie på patienter med terminal njursjukdom och dialysbehandling visade resultaten att sibutramins metaboliter inte eliminerades i någon signifikant grad med hemodialys.

Se överdoseringskapitlet, [ö](#), på Fass.se.

Farmakodynamik

Sibutramin utövar sin terapeutiska effekt huvudsakligen genom sina sekundära och primära amin-metaboliter (metabolit 1 och metabolit 2) vilka är hämmare av noradrenalin-, serotonin- (5-hydroxytryptamin; 5-HT) och dopaminåterupptag. I human



hjärnvävnad (in vitro) är metabolit 1 och metabolit 2 omkring 3 gånger mer potenta hämmare av noradrenalin- och serotoninåterupptaget än av dopaminåterupptaget.

Plasmaprover från sibutraminbehandlade frivilliga orsakade signifikant hämning av både noradrenalinåterupptag (73 %) och serotoninåterupptag (54 %) men ingen signifikant hämning av dopaminåterupptag (16 %). Sibutramin och dess metaboliter är varken monoaminofrisättande medel eller monoaminoxidashämmare. De har ingen affinitet till ett stort antal neurotransmittorreceptorer, inkluderande serotonerga (5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), adrenerga (beta₁, beta₂, beta₃, alfa₁, alfa₂) dopaminerga (D₁-liknande, D₂-liknande), muskarina, histaminerga (H₁), bensodiazepin eller NMDA receptorer.



I djurmodeller med magra och överviktiga råttor leder sibutramin till en minskad viktökning, vilket anses bero på ökad mättnadskänsla ledande till minskat födointag. Även förhöjd termogenes bidrar till viktminskning. Dessa effekter har visats vara medierade av hämning av serotonin- och noradrenalinåterupptag.

I kliniska prövningar på människa, visade sig Reductil påverka viktminskning genom att öka mättnadskänslan. Data visar också en termogen verkan av Reductil genom att dämpa den sänkning av basal metabolism som ses vid viktnedgång. Viktminskning inducerad av Reductil åtföljs av positiva förändringar i serumlipider och glykemisk kontroll hos patienter med dyslipidemi respektive typ II-diabetes. Hos överviktiga patienter med typ II-diabetes associerades viktminskning vid sibutraminbehandling med en genomsnittlig sänkning med 0,6 enheter (%) i HbA_{1c}.

Jämförande, hos överviktiga patienter med dyslipidemi associerades viktminskning med höjningar i HDL kolesterol på 12-22 % och minskning av triglycerider med 9-21 %.

Farmakokinetik

Sibutramin absorberas väl och genomgår omfattande första-passage metabolism. Maximala plasmanivåer (C_{max}) erhöles 1,2 timmar efter en peroral engångsdos på 20 mg sibutraminhydrokloridmonohydrat. Moderssubstansens halveringstid är 1,1 timme. De farmakologiskt aktiva metaboliterna 1 och 2 når C_{max} vid tre timmar med halveringstider på 14 respektive 16 timmar. Linjär kinetik har visats i dosområdet 10 till 30 mg, utan någon dosrelaterad ändring av halveringstiden men en dosproportionerlig höjning av plasmakoncentrationen. Vid upprepad dosering erhålls steady-statekoncentrationer av metaboliterna 1 och 2 inom 4 dagar, med en ungefärlig tvåfaldig ackumulering.

Farmakokinetiken för sibutramin och dess metaboliter är lika för överviktiga försökspersoner som för normalviktiga försökspersoner. De relativt begränsade data som finns tillgängliga visar inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetiken för män och kvinnor. Den farmakokinetiska profilen hos äldre friska försökspersoner (medelålder 70 år) var liknande den hos unga friska försökspersoner.

Njursjukdom

Farmakokinetiken för sibutraminmetaboliterna 1, 2, 5 och 6 studerades hos patienter med varierande grad av njurfunktion. Sibutramin självt var inte mätbart. AUC för de aktiva metaboliterna 1 och 2 var generellt inte påverkade av njurfunktionsnedsättning, förutom att AUC för metabolit 2 hos patienter med terminal njurinsufficiens och dialysbehandling, var ungefär hälften av den som uppmättes hos friska (kreatininclearance

≥ 80 ml/min). AUC för de inaktiva metaboliterna 5 och 6 ökade 2-3 gånger hos patienter med måttlig funktionsnedsättning ($30 \text{ ml/min} < \text{kreatininclearance} < 60 \text{ ml/min}$), 8-11 gånger hos patienter med allvarlig funktionsnedsättning ($\text{kreatininclearance} \leq 30 \text{ ml/min}$) och 22-33 gånger hos patienter med terminal njursjukdom och dialysbehandling i jämförelse med friska. Ungefär 1 % av den perorala dosen återfanns i dialysvätska under hemodialysprocessen, som en blandning av metabolit 5 och 6, medan metabolit 1 och 2 inte var mätbara i dialysvätskan. Sibutramin ska inte användas hos patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion, inklusive patienter med terminal njursjukdom och dialysbehandling.

Leversjukdom

Hos försökspersoner med måttligt nedsatt leverfunktion var biotillgängligheten av de aktiva metaboliterna 24 % högre efter en engångsdos sibutramin.

Plasmaproteinbindning för sibutramin och dess metaboliter 1 och 2 är ungefär 97 %, 94 % respektive 94 %. Metabolism i levern är den huvudsakliga elimineringsvägen för sibutramin och dess aktiva metaboliter 1 och 2. Andra (inaktiva) metaboliter utsöndras främst via urinen, med en urin:faeces-ratio på 10:1. Studier in vitro på levermikrosomer indikerar att CYP3A4 är det viktigaste cytokrom-P450-isoenzymet vid sibutramins metabolism. In vitro data indikerar inte någon affinitet till CYP2D6, ett lågkapacitetsenzym inblandat i farmakokinetiska interaktioner med ett antal läkemedel. Ytterligare in vitro-studier visar att sibutramin inte har någon signifikant effekt på aktiviteten av de viktigaste P450-isoenzymerna, CYP3A4 inkluderat. De CYP450 som är involverade i den fortsatta metabolismen av metabolit 2 visade sig (in vitro) vara CYP3A4 och CYP2C9. Även om det i nuläget inte finns data, så är troligtvis



CYP3A4 också involverat i den fortsatta metabolismen av metabolit 1.

Innehåll

1 kapsel 10 mg innehåller:

Sibutraminhydrokloridmonohydrat 10 mg motsvarande sibutramin 8,37 mg, laktosmonohydrat 212 mg, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, vattenfri kolloidal kiseldioxid, gelatin, natriumlaurylsulfat, dimetikon, propylenglykol, shellack glasering, lecitin E 322, färgämne (indigokarmin E 132, titandioxid E 171, kinolingult E 104, järnoxider och järnhydroxider E 172).

1 kapsel 15 mg innehåller:

Sibutraminhydrokloridmonohydrat 15 mg motsvarande sibutramin 12,55 mg, laktosmonohydrat 207 mg, magnesiumstearat, mikrokristallin cellulosa, vattenfri kolloidal kiseldioxid, gelatin, natriumlaurylsulfat, dimetikon, propylenglykol, shellack glasering,

lecitin E 322, färgämne (indigokarmin E 132, titandioxid E 171, järnoxider och järnhydroxider E 172).

Miljöpåverkan

Sibutramin

Miljörisk: Tillgängliga ekotoxikologiska data utesluter inte risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Substansen är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Substansen har inte potential att lagras i vattenlevande organismer.

Hantering, hållbarhet och förvaring

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen.

Förpackningsinformation

Kapsel, hård 10 mg blå överdel och gul underdel

28 styck blister, tillhandahålls för närvarande
ej

98 styck blister, tillhandahålls för närvarande
ej

*Kapsel, hård 15 mg blå överdel och vit
underdel*

28 styck blister, tillhandahålls för närvarande
ej

98 styck blister, tillhandahålls för närvarande
ej

Texten är baserad på produktresumé:

2008-09-30

Detaljerad miljöinformation

Sibutramin

Persistence

No experimental data was located to determine the persistence of sibutramine specifically.

Therefore, sibutramine HCl is anticipated to have 0 – 5% biodegradation and to calculate the predicted environmental concentration, a biodegradation value of 0 will be used below.

Bioaccumulation

The partition coefficient ($\log K_{ow}$ or $\log P_{ow}$) for sibutramine HCl was 1.49 at pH 5.0. Additionally, sibutramine possesses a tertiary amine that at physiological pH has the potential to be present as a charged moiety. As noted in the Environmental Classification of Pharmaceuticals in www.fass.se - Guidance for Pharmaceutical Companies, significant bioaccumulation potential is unlikely for ionizable compounds. Thus the presence of the ionizable form of sibutramine reduces the

likelihood of bioaccumulation. Additionally, using the BCFWIN version 2.15 software from the EPIWIN Suite version 3.12, a Bioconcentration Factor (BCF) value of 2.801 was estimated for sibutramine HCl (using a $\log K_{ow}$ value of 1.49). Therefore, the low $\log K_{ow}$ value and estimated BCF value for sibutramine HCl combined with sibutramine being present in a partially ionized form under environmental conditions indicate that sibutramine HCl has a low potential for significant bioaccumulation.

If terrestrial organisms come into contact with sediments or land filled sludge to which sibutramine are adsorbed, bioaccumulation (via ingestion) is also not expected based on the information provided above. Alternatively, based on the low overall toxicity in mice and rats (LD_{Lo} values of 200 and 100 mg/kg, respectively) and low anticipated environmental concentrations (see predicted environmental concentration below) relative



to the low daily clinical dose of 5 to 15 mg, sibutramine is not anticipated to adversely affect terrestrial organisms.

Predicted Environmental Concentration (PEC)

The PEC for sibutramine HCl can be estimated as indicated in the Environmental classification of pharmaceuticals in www.fass.se - guidance for pharmaceutical companies by using the following calculation:

$$\text{PEC (mcg/L)} = 1.5 \times 10^{-6} \times A (100-R),$$

Where:

A = total active pharmaceutical ingredient sales in Sweden for the most recent year (kg/year).

R = Removal rate (%; due to loss by absorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation).

For A, in 2007 51.5 kg of sibutramine HCl was sold in Sweden and human metabolism data indicated that the majority of sibutramine

HCl metabolites likely have biological activity. As a result, the value used for A below is 51.5 kg.

For the R-value, since biodegradation data for sibutramine is not available, 0 was used for the R-value in this submission.

$$\text{PEC (mcg/L)} = 1.5 \times 10^{-6} \times 51.5 \times (100-0)$$

$$\text{PEC (mcg/L)} = 0.00773$$

Ratio of PEC/Proposed No Effect Concentration (PNEC)

As noted above, the value for the calculated PEC was 0.00773 mcg/L and the PNEC was estimated to be 1.8 mcg/L (Daphnia Magna, 48h NOEC, OECD 202 Guideline). Given these values, the ratio of PEC/PNEC is calculated below:

$$\text{PEC/PNEC} = 0.00773 / 1.80 = 0.00429$$

The Environmental Classification of Pharmaceuticals in www.fass.se - Guidance for Pharmaceutical Companies indicates that if the ratio of PEC/PNEC is less than 0.1, then



the use of the medicine has been considered to result in insignificant environmental risk. However since the toxicity data provided for sibutramine is only based one trophic level, not the three needed according to The Environmental Classification of Pharmaceuticals in www.fass.se - Guidance for Pharmaceutical Companies, therefore the risk phrase reads “Risk of environmental impact cannot be excluded, however some exotoxicity data are available” below level 1.

CONCLUSIONS

Largely due to its limited use in Sweden, sibutramine HCl is likely to be present only at low levels (estimated by the PEC value). Additionally, given the low likelihood for bioaccumulation, this submission supports that sibutramine HCl, through the Meridia® tablets, represents an insignificant environmental risk. Because the available data indicates sibutramine HCl is not anticipated to bioaccumulate (estimated values BCF and



log Kow below 10 and 3, respectively), is not a carcinogen, mutagen, or reproductive hazard, sibutramine HCl should not be designated as a persistent bioaccumulative or toxic or very persistent or very bioaccumulative as described in The Environmental Classification of Pharmaceuticals in www.fass.se - Guidance for Pharmaceutical Companies.

LIST OF REFERENCES

1. Internal memo from I Frick to C Sprague indicating sibutramine HCl sales amounts in Sweden for 2007, dated September 25, 2008.
2. Meridia ® (Sibutramine hydrochloride monohydrate) entry in Physician's Desk Reference. Abbott Laboratories, North Chicago, IL, revised December 2004.
3. Meridia ® (Sibutramine hydrochloride monohydrate) package insert. Abbott Laboratories, North Chicago, IL, revised December 2006.

4. Environmental classification of pharmaceuticals in www.fass.se - guidance for pharmaceutical companies, January 2007.
5. M Link, et al. (2006) Metabolite profile of sibutramine in human urine: a liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry study. *J of Mass Spectrometry*. Vol. 41: 1171-1178.
6. Confidential Information for Clinical Investigators Brochure. Knoll Pharmaceutical Company, Mount Olive, NJ. Version No. 2.00 dated December 16, 1997.
7. BCFWIN v2.15 results for sibutramine from EPIWIN suite v3.12.
8. United States Environmental Protection Agency ECOTOX environmental toxicity data for amphetamine sulphate (CAS # 60-13-9), located at <http://cfpub.epa.gov/ecotox/>.
9. Amphetamine sulphate (CAS # 60-13-9) data entry from ChemIDplus Advanced, online record. United States National Library of

Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda,
MD.

10. MSDS for Sibutramine hydrochloride
monohydrate, dated June 26, 2007. Abbott
Laboratories, North Chicago, IL.

11. Meridia® Product Monograph. Abbott
Laboratories, Saint-Laurent (QC) Canada,
revised May 26, 2005.