

BILAG III
PRODUKTRESUME

Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 31 arbitreringssag vedrørende lægemidler indeholdende sibutramin. Teksterne var gyldige på det tidspunkt.

Det bliver ikke efterfølgende vedligeholdt eller opdateret af EMEA og repræsenterer derfor ikke nødvendigvis de gældende tekster.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<særnavn>

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En kapsel <særnavn> 10 mg indeholder 10 mg sibutraminhydrochloridmonohydrat (svarende til 8,37 mg sibutramin).

En kapsel <særnavn> 15 mg indeholder 15 mg sibutraminhydrochloridmonohydrat (svarende til 12,55 mg sibutramin).

Hjælpesoffer er anført i afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Hårde kapsler, kapsel (*udfyldes med den relevante information*).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Indikationer

<særnavn> 10 mg / 15 mg kan anvendes som sideløbende behandling i forbindelse med vægtregulerende program hos:

- Patienter med ernæringsbetinget adipositas med Body Mass Index (BMI) på 30 kg/m² eller højere.
- Patienter med ernæringsbetinget overvægt med BMI på 27 kg/m² eller højere, såfremt der forekommer andre adipositas-relaterede risikofaktorer såsom type II diabetes eller dyslipidæmi.

Bemærk:

<særnavn> 10 mg / 15 mg bør kun ordineres til patienter, som ikke har responderet tilstrækkeligt på et passende tilrettelagt vægtreducerende program uden medikamentel behandling, dvs. patienter, som har svært ved at opnå eller opretholde et vægttab på >5% i løbet af 3 måneder.

Behandling med <særnavn> 10 mg / 15 mg bør kun finde sted som led i et længerevarende integreret behandlingsprogram for vægttab under tilsyn af læger med erfaring i behandling af adipositas. En passende regulering af adipositas bør omfatte ændringer i kost og levevis samt øget fysisk aktivitet. Denne integrerede behandling er absolut nødvendig for at opnå en vedvarende ændring i spisevaner og livsstil, hvilket er afgørende for langvarig fastholdelse af den reducerede vægt efter endt behandling med <særnavn>. Patienter bør ændre deres levevis under behandling med <særnavn>, så de er i stand til at holde vægten efter endt behandling. De bør informeres om, at de i modsat fald risikerer at tage på igen. Selv efter seponering af <særnavn> bør patienten opfordres til fortsat kontrol hos lægen.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne: Den initiale dosis er en (1) 10 mg kapsel <særnavn> en gang daglig om morgenen. Kapslen synkes hel med et glas vand eller lignende. Kapslen kan tages alene eller i forbindelse med et måltid.

Hos patienter med et utilstrækkeligt respons på <særnavn> 10 mg (hvilket defineres som mindre end 2 kg vægttab efter fire (4) ugers behandling) kan dosis øges til <særnavn> 15 mg en gang daglig under forudsætning af, at <særnavn> 10 mg tåles godt.

Behandlingen skal seponeres hos patienter med et utilstrækkeligt respons på <særnavn> 15 mg (hvilket defineres som mindre end 2 kg vægttab efter fire (4) ugers behandling). Patienter uden respons har en større risiko for at udvikle bivirkninger (se afsnit 4.8 "Bivirkninger").

Behandlingens varighed:

Behandlingen skal seponeres hos patienter med utilstrækkeligt respons, dvs. hvis vægttabet stabiliseres på mindre end 5% af deres initiale legemsvægt eller hvis vægttabet efter tre (3) måneders behandling er mindre end 5% af deres initiale legemsvægt. Behandling bør ikke fortsættes hos patienter, som tager 3 kg eller mere på i vægt efter først at have opnået et vægttab.

Hos patienter med ledsagende comorbiditet anbefales det, at behandling med <særnavn> 10 mg / 15 mg kun fortsættes, hvis det kan påvises, at det påførte vægttab er forbundet med andre kliniske fordele som f.eks. forbedring i lipidprofilen hos patienter med dyslipidæmi eller bedre blodglukoseregulering hos type II diabetikere.

Behandling med <særnavn> 10 mg / 15 mg bør ikke overstige 12 måneder. Der foreligger kun begrænsede oplysninger om anvendelse ud over et år.

4.3 Kontraindikationer

- Kendt overfølsomhed over for sibutraminhydrochloridmonohydrat eller over for et eller flere af hjælpestofferne .
- Organisk forårsaget adipositas
- Alvorlige spiseforstyrrelser i anamnesen.
- Psykiatrisk sygdom. I dyreforsøg har sibutramin udvist potentiel antidepressiv aktivitet, og det kan derfor ikke udelukkes, at stoffet kan inducere en manisk episode hos bipolare patienter.
- Gilles de la Tourette's syndrom
- Samtidig brug - eller brug inden for de seneste 2 uger - af monoaminoxidasehæmmere (MAO-hæmmere) eller andre CNS-stimulerende lægemidler til behandling af psykiatriske lidelser (såsom antidepressiva, antipsykotika) eller til vægtreduktion, eller tryptophan mod søvnforstyrrelser
- Koronararteriesygdom, hjerteinsufficiens med venekongestion, takykardi, perifere kredsløbsforstyrrelser, som skyldes okklusion, arytmier eller cerebrovaskulær sygdom (apopleksi eller TIA) i anamnesen.
- Utilstrækkeligt reguleret hypertension (>145/90 mmHg) (se afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler")
- Hyperthyroidisme
- Alvorligt nedsat leverfunktion
- Alvorligt nedsat nyrefunktion
- Godartet prostatahyperplasi med urinretention
- Fæokromocytom
- Snærvinklet glaukom

- Misbrug af ulovlige stoffer, lægemidler eller alkohol i anamnesen
- Graviditet og amning (se afsnit 4.6 "Graviditet og amning")
- Børn og unge under 18 år på grund af utilstrækkelige data
- Patienter over 65 år på grund af utilstrækkelige data.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Advarsler:

Blodtryk og puls bør monitoreres hos alle patienter, der er i behandling med *<særnavn> 10 mg / 15 mg*, da sibutramin hos visse patienter har givet anledning til klinisk relevante stigninger i blodtrykket. I de første 3 måneders behandling bør disse parametre kontrolleres hver 2. uge. Fra 4. til 6. måned skal parametrene kontrolleres en gang om måneden og derefter regelmæssigt med højst 3 måneders interval. Behandlingen bør seponeres hos patienter, hos hvem der ved to på hinanden følgende målinger registreres en stigning i hjertefrekvensen i hvile på ≥ 10 slag i minuttet eller et systolisk/diastolisk blodtryk på ≥ 10 mmHg. Hos hypertensive patienter med et hidtil velreguleret blodtryk skal behandlingen seponeres, hvis blodtrykket overstiger 145/90 mmHg ved to på hinanden følgende målinger (se afsnit 4.8 "Bivirkninger, kardiovaskulære forandringer"). Det er specielt vigtigt, at blodtrykket monitoreres omhyggeligt hos patienter med søvnapnø.

- Selvom primær pulmonal hypertension ikke er sat i forbindelse med sibutramin, er det vigtigt på grund af de generelle overvejelser vedrørende vægtreducerende lægemidler at være opmærksom på relevante symptomer som progredierende dyspnø, brystsmerte og ankelødemer ved rutinemæssig kontrol. Patienten bør opfordres til at søge læge omgående, hvis disse symptomer opstår.
- *<særnavn> 10 mg / 15 mg* bør gives med forsigtighed til patienter med epilepsi.
- Forhøjede plasmaniveauer af sibutramin er set hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Selv om der ikke er indberettet bivirkninger, bør *<særnavn> 10 mg / 15 mg* anvendes med forsigtighed hos disse patienter.
- Selv om der kun elimineres inaktive metabolitter med urinen, bør *<særnavn> 10 mg / 15 mg* anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion.
- *<særnavn> 10 mg / 15 mg* bør gives med forsigtighed til patienter, i hvis familie der er forekommet motoriske eller verbale tics.
- Kvinder i den fødedygtige alder bør anvende sikker antikonception, når de tager *<særnavn> 10 mg / 15 mg*.
- CNS-stimulerende lægemidler indebærer en mulighed for stofmisbrug. De foreliggende kliniske data har imidlertid ikke påvist stofmisbrug med sibutramin.
- Der er generel bekymring for, at visse vægtreducerende lægemidler forbindes med en øget risiko for hjerteklæplidelser. De foreliggende kliniske data peger imidlertid ikke på en øget forekomst i forbindelse med sibutramin.
- *<særnavn>* er kontraindiceret til patienter med større spiseforstyrrelser som anorexia nervosa og bulimia i anamnesen. Der foreligger ingen data for sibutramin til behandling af patienter med spiseforstyrrelser i form af grovæderi/trøstespisning.

- Sibutramin bør gives med forsigtighed til patienter med åbenvinklet glaukom og til patienter, som har risiko for forhøjet intraokulært tryk, f.eks. på grund af arvelig disposition.
- Hvis Sibutramin gives sammen med andre lægemidler, som hæmmer reabsorption af serotonin, er der en potentiel blødningsrisiko for patienten. Sibutramin bør derfor anvendes med forsigtighed til patienter, som er disponerede for blødning og til patienter, som tager andre lægemidler, der påvirker det hæmostatiske system eller blodet evne til koagulation.
- Der er sjældent rapporteret om tilfælde af depression, selvmordstanker og selvmord hos patienter i behandling med sibutramin. Patienter, som tidligere har lidt af depression skal derfor overvåges nøje. Hvis der forekommer tegn eller symptomer på depression under behandling med sibutramin, bør behandlingen med sibutramin seponeres og anden passende behandling bør overvejes.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Sibutramin og dets aktive metabolitter elimineres ved hepatisk metabolisme med CYP3A4 som det væsentligste enzym, men CYP2C9 og CYP1A2 kan også medvirke. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig indgift af *<særnavn> 10 mg / 15 mg* og lægemidler, som influerer på enzymaktiviteten af CYP3A4 (se afsnit 5.2 "Farmakokinetiske egenskaber"). CYP3A4-hæmmere omfatter ketoconazol, itraconazol, erythromycin, clarithromycin, troleandomycin og ciclosporin. Samtidig indgift af ketoconazol eller erythromycin og sibutramin forhøjede plasmakoncentrationerne for sibutramins aktive metabolitter (med hhv. 23% og 10%) i et interaktionsstudie. Middelhartefrekvensen steg med op til 2,5 slag i minuttet i forhold til sibutramin alene.

Rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital og dexamethason virker inducerende på CYP3A4 og kan accelerere metabolismen af sibutramin, omend dette ikke er undersøgt i forsøg.

Samtidig anvendelse af flere lægemidler, der hver især øger mængden af serotonin i hjernen, kan forårsage alvorlige interaktioner. Dette fænomen kaldes serotonin-syndromet og kan forekomme i sjældne tilfælde i forbindelse med samtidig anvendelse af selektive serotonin-genoptagshæmmere [SSRI] og visse migrænemidler (fx sumatriptan, dihydroergotamin) eller sammen med visse opioider (f.eks. pentazocin, pethidin, fentanyl, dextromethorphan) eller ved samtidig brug af 2 SSRI.

Da sibutramin bl.a. hæmmer reabsorption af serotonin, bør *<særnavn> 10 mg / 15 mg* ikke anvendes samtidig med andre lægemidler, der ligeledes øger mængden af serotonin i hjernen.

Anvendelse af *<særnavn> 10 mg / 15 mg* i kombination med andre lægemidler, der kan forhøje blodtrykket eller hjertefrekvensen, er ikke undersøgt systematisk. Denne type lægemidler omfatter visse midler mod hoste, forkølelse og allergi (f.eks. ephedrin, pseudoephedrin) samt visse detumescerende næsemidler (f.eks. xylometazolin). Der bør udvises forsigtighed ved ordinerings af *<særnavn> 10 mg / 15 mg* til patienter, som anvender disse typer lægemidler.

<særnavn> 10 mg / 15 mg påvirker ikke effekten af p-piller.

Når sibutramin blev givet i enkeltdoser samtidig med alkohol, sås hverken nedsat opfattelsesevne eller reaktionsevne. Imidlertid kan det generelt ikke anbefales at indtage alkohol sammen med de anbefalede kostændringer.

Der foreligger ingen data om samtidig brug af *<særnavn> 10 mg / 15 mg* og orlistat.

Der bør gå 2 uger mellem seponering af sibutramin og indledning af behandling med MAO-hæmmere.

4.6 Graviditet og amning

Anvendelse under graviditet: Sibutramin må ikke anvendes under graviditet. Det må generelt frarådes at anvende vægtreducerende lægemidler under graviditet. Kvinder i den fødedygtige alder bør derfor anvende sikker antikonception, mens de er i behandling med sibutramin, og orientere deres

læge, hvis de bliver gravide eller har til hensigt at blive gravide under behandlingen. Der er ikke udført kontrollerede studier med <særnavn> hos gravide kvinder. Studier udført på drægtige kaniner har udvist effekt på reproduktionsevnen ved doser, der var toksiske for moderen (se afsnit 5.3 "Prækliniske sikkerhedsdata"). Relevansen af disse fund for mennesker kendes ikke.

Anvendelse under amning: Det vides ikke, om sibutramin udskilles i modermælk, og indgift af <særnavn> 10 mg / 15 mg er derfor kontraindiceret til ammende kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Selv om sibutramin ikke påvirkede opfattelsesevnen eller reaktionsevnen hos raske forsøgspersoner, kan ethvert lægemiddel, som indvirker på centralnervesystemet, nedsætte dømmekraften, tankevirksomheden eller de motoriske evner. Derfor bør patienter advares om, at deres evne til at køre bil, betjene maskiner eller arbejde under risikable forhold kan være påvirket, når de tager <særnavn> 10 mg / 15 mg.

4.8 Bivirkninger

Hovedparten af bivirkningerne der er rapporteret for sibutramin forekom tidligt i behandlingen (i de første 4 uger). De aftog i intensitet og hyppighed med tiden. Generelt var de ikke alvorlige, de medførte ikke seponering af behandlingen, og de var reversible.

Bivirkninger observeret i fase II/III kliniske afprøvninger er opført nedenfor efter organklasse (meget almindelig >1/10, almindelig < 1/10 and > 1/100):

Organklasse:	Incidens	Bivirkninger
Hjertekarsystemet (se detaljeret information nedenfor)	Almindelig	Takykardi Palpitationer Forhøjet BT/hypertension Vasodilatation (hedeture)
Gastro-intestinale system	Meget almindelig	Obstipation
	Almindelig	Kvalme Forværring af hæmorider
Centralnervesystemet	Meget almindelig	Mundtørhed Søvnløshed
	Almindelig	Uklarhed Paræstesi Hovedpine Angst
Hud	Almindelig	Svedtendens
Sanser	Almindelig	Smagsforstyrrelser

Hjertekarsystemet

Der er set gennemsnitlige stigninger i det systoliske og diastoliske blodtryk i hvile på 2-3 mmHg og en gennemsnitlig stigning i hjerterefrekvens på 3-7 slag i minuttet.

Større stigninger i blodtryk og hjerterefrekvens i enkelte tilfælde kan ikke udelukkes.

De klinisk signifikante stigninger i blodtryk og puls synes at optræde i starten af behandlingen (de første 4-12 uger). I så fald bør behandlingen seponeres (se afsnit 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

Vedrørende behandling af hypertensive patienter med <særnavn> 10 mg / 15 mg: Se afsnit 4.3 "Kontraindikationer" og 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen".

Kliniske signifikante bivirkninger som er forekommet i kliniske studier og efter markedsføring er opført nedenfor efter organklasse:

Blod- og lymfatisk systemsforstyrrelser:

Trombocytopeni, Henocho-Schönlein purpura

Immunforsvarsystems forstyrrelser:

Der er rapporteret om allergiske hypersensitivitetsreaktioner fra milde hududslæt og urticaria til angioødem og anafylaksi.

Psykiatriske forandringer:

Der er rapporteret om depression ved anvendelse af sibutramine både hos patienter, som tidligere havde haft depression og hos patienter, som ikke tidligere havde haft depression (se afsnit 4.4)

Nervesystem forstyrrelser:

Krampeanfald

Øjenforandringer:

Sløret syn

Gastrointestinal forstyrrelse:

Diarré, opkastninger

Hud og subkutanvævs forstyrrelser:

Hududslæt og urticaria

Forstyrrelser i nyre og urinveje:

Akut interstitiel nephritis, mesangio-kapillær glomerulonephritis, urinretention.

Forstyrrelser i reproduktionssystemet og bryst:

Unormal ejakulation/orgasme, impotens, forstyrrelser i menstruationscyklus.

Klinisk kemi:

Reversible stigninger i leverenzzymer

Andre:

Abstinenssymptomer så som hovedpine og øget appetit blev sjældent set. Der er ikke tegn på abstinenssymptomer eller humørsvingninger i forbindelse med behandlingsophør.

4.9 Overdosering

Erfaringerne med overdosering af sibutramin er begrænsede. Der anbefales ingen specifik behandling, og der findes ingen specifik antidot. Behandlingen bør bestå i de almindelige tiltag i forbindelse med overdosering, såsom sikring af frie luftveje, overvågning af hjertekarfunktionen og generelle symptomatiske og understøttende tiltag. Tidlig indgift af aktivt kul kan forhale absorption af sibutramin. Ventrikeltømning kan også være gavnligt. Forsigtig brug af beta-blokkere kan være indiceret hos patienter med forhøjet blodtryk eller takykardi.

Der foreligger et antal rapporter om overdosering hos mennesker (inklusive ulykker, hvor børn ned til 18 måneder har indtaget sibutramin), som havde indtaget doser op til 500 mg. En hjertefrekvens på 160 slag i minuttet blev observeret hos en patient, der indtog 500 mg sibutraminhydrochloridmonohydrat. Med undtagelse af et enkelt tilfælde af blandingsforgiftning, som omfattede flere lægemidler og alkohol (hvor patienten døde, formentlig på grund af inhalering af opkast), er der ikke opstået komplikationer, og patienterne kom sig fuldstændigt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk gruppe: Vægtreducerende lægemiddel, ATC kode: A 08 AA 10.

Sibutramin udøver hovedsagelig sin terapeutiske effekt via dets aktive sekundære og primære aminmetabolitter (metabolit 1 og metabolit 2), som hæmmer reabsorption af noradrenalin, serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT) og dopamin. I hjernevæv hos mennesket er metabolit 1 og metabolit 2 næsten tre gange så effektive som *in vitro*-hæmmere af noradrenalin- og serotoningenoptag end af dopamingenoptag. Plasmaprøver fra sibutramin-behandlede forsøgspersoner udviste signifikant hæmning af såvel noradrenalingenoptag (73%) som serotoningenoptag (54%) og ingen signifikant hæmning af dopamingenoptag (16%). Sibutramin og dets metabolitter er hverken monoamin-udløsende stoffer eller monoaminoxidasehæmmere. De har ingen affinitet for en lang række neurotransmitterreceptorer inklusive serotonerge (5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), adrenerge (β_1 , β_2 , β_3 , α_1 , α_2), dopaminerge (D₁-lignende, D₂-lignende), muskarine, histaminerger (H₁), benzodiazepin og NMDA-receptorer.

I dyremodeller med magre rotter i vækst og adipøse rotter frembringer sibutramin et fald i tilvæksten. Man mener, at dette skyldes virkningen på fødeindtagelsen ved forstærkning af mæthedsfornemmelsen, men en forstærket termogenese bidrager også til vægttab. Det er vist, at disse virkninger frembringes via hæmning af serotonin- og noradrenalingenoptag.

Humane kliniske forsøg har vist, at *<særnavn>* forårsagede vægttab ved at styrke mæthedsfornemmelsen. Der foreligger også data, som påviser en termogen effekt, idet *<særnavn>* mindsker det adaptive fald i metabolismen i hvile under vægttab. Vægttab induceret af *<særnavn>* ledsages af positive forandringer i serumkoncentrationen af lipider og blodglukosekontrol hos patienter med henholdsvis dyslipidæmi og type II diabetes.

Hos adipøse patienter med type II diabetes mellitus var vægttab induceret af sibutramin forbundet med gennemsnitlige fald i HbA_{1c} på 0,6% (enhed). Tilsvarende var vægttabet hos adipøse patienter med dyslipidæmi forbundet med stigninger i HDL-kolesterol på 12-22% og fald i triglyceridniveaut på 9-21%.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Sibutramin absorberes godt og undergår en udtalt first-pass metabolisme. Peak plasmaniveauer (C_{max}) blev opnået 1,2 time efter en enkelt dosis på 20 mg sibutraminhydrochloridmonohydrat indgivet peroralt. Halveringstiden for udgangsstoffet er 1,1 time. De farmakologisk aktive metabolitter 1 og 2 når C_{max} i løbet af 3 timer med en eliminationshalveringstid på henholdsvis 14 og 16 timer. Lineær kinetik er påvist i et dosisinterval på 10-30 mg uden dosisrelateret ændring i eliminationshalveringstiden, men med stigninger i plasmakoncentrationerne, der er proportionale med dosis. Ved gentagen dosering opnås steady-state koncentrationer af metabolit 1 og 2 i løbet af 4 dage, med næsten fordoblet akkumulation. De farmakokinetiske parametre for sibutramin og dets metabolitter er de samme hos adipøse og normalvægtige personer. De relativt begrænsede data, som foreligger indtil nu, frembyder ikke bevis for en klinisk relevant forskel i farmakokinetikken hos mænd og kvinder. Den farmakokinetiske profil observeret hos ældre raske personer (gennemsnitlig alder 70 år) svarede til profilen hos unge raske personer. Hos personer med moderat nedsat leverfunktion var biotilgængeligheden af de aktive metabolitter 24% højere efter en enkelt dosis sibutramin. For sibutramin og dets metabolitter 1 og 2 er bindingen til plasmaproteiner henholdsvis ca. 97%, 94% og 94%. Metabolisering i leveren er den væsentligste eliminationsmåde for sibutramin og dets aktive metabolitter 1 og 2. Andre (inaktive) metabolitter udskilles især med urinen, hvor forholdet mellem urin og fæces er 10:1.

In vitro-undersøgelser i levermikrosomer tyder på, at det overvejende er cytokrom P450-isoenzymet CYP3A4, der er ansvarligt for metaboliseringen af sibutramin. *In vitro* var der ingen indikation af affinitet med CYP2D6, som er et enzym med lav kapacitet, der er involveret i farmakokinetiske interaktioner med forskellige lægemidler. Yderligere *in vitro*-undersøgelser viste, at sibutramin ikke

indvirker signifikant på aktiviteten af de væsentligste P450-isoenzymer, herunder CYP3A4. Det blev påvist (*in vitro*), at de CYP450-isoenzymer, som er involveret i yderligere metabolisme af metabolit 2, er CYP3A4 og CYP2C9. Selvom der aktuelt ikke foreligger data, er det sandsynligt, at CYP3A4 også er involveret i yderligere metabolisme af metabolit 1.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Sibutramins toksicitet efter en enkelt dosis til forsøgsdyr har generelt været resultatet af overdrevne farmakodynamiske virkninger. Længere tids behandling var kun forbundet med lettere patologiske forandringer og sekundære eller artsspecifikke fund. Heraf følger, at de sandsynligvis ikke giver anledning til bekymring ved almindelig klinisk brug af sibutramin. Der er udført reproduktionsstudier med rotter og kaniner. For kaniner udviste et studie en lidt større forekomst af kardiovaskulære anormaliteter hos fostre i behandlingsgrupperne end i kontrolgruppen, mens et andet studie viste en lavere forekomst end i kontrolgruppen. Endvidere havde behandlingsgruppen i det sidste studie, men ikke i det første, lidt flere fostre med 2 mindre anormaliteter (en lillebitte trådlignende forstenet forbindelse mellem maxilla og jugulum og meget små forskelle i mellemrummet mellem rødderne af nogle mindre arterier fra *arcus aortae*). Relevansen af disse fund for mennesker kendes ikke. Brugen af sibutramin i forbindelse med graviditet hos mennesker er ikke undersøgt. En omfattende serie genetiske toksicitetstests viste intet mutagen potentiale for sibutramin. Studier med gnavere har vist, at sibutramin ikke har noget carcinogent potentiale af relevans for mennesker.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Udfyldes med den relevante information

6.2 Uforligeligheder

Udfyldes med den relevante information

6.3 Opbevaringstid

Udfyldes med den relevante information

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Udfyldes med den relevante information

6.5 Emballage

Udfyldes med den relevante information

6.6 Instruktioner vedrørende håndtering

Udfyldesmed den relevante information

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Udfyldesmed den relevante information

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

Udfyldesmed den relevante information

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Udfyldesmed den relevante information

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Udfyldesmed den relevante information