

ANEXO III

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nota: Este RCP es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 31 de los medicamentos que contienen subutramina. Los textos eran correctos en ese momento.

La EMEA no mantiene subsecuentemente cualquier posible cambio, y puede que no representen los textos actuales.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

<Marca de fantasía>

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de <Marca de fantasía> 10 mg contiene 10 mg de sibutramina clorhidrato monohidrato (equivalente a 8,37 mg de sibutramina).

Cada cápsula de <Marca de fantasía> 15 mg contiene 15 mg de sibutramina clorhidrato monohidrato (equivalente a 12,55 mg de sibutramina).

Ver excipientes en la sección 6.1 Listado de excipientes

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura, cápsula (*Será cumplimentado según proceda*)

4. DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

<Marca de fantasía> 10mg/15 mg está indicado como tratamiento farmacológico dentro de un programa integral para el control del peso en:

- Pacientes con obesidad, cuyo IMC (Índice de Masa Corporal) es 30 kg/m² o superior
- Pacientes con sobrepeso, cuyo IMC es 27 kg/m² o superior, que presenten otros factores de riesgo asociados a la obesidad como diabetes tipo 2 o dislipemia.

Nota:

<Marca de fantasía> 10 mg / 15 mg se prescribirá únicamente a los pacientes que no hayan respondido adecuadamente a un régimen apropiado de pérdida de peso; es decir, a los pacientes que tengan dificultad para conseguir o mantener una pérdida de peso >5% en 3 meses.

El tratamiento con <Marca de fantasía> 10 mg / 15 mg sólo se administrará como parte de un programa terapéutico integral para la pérdida de peso, bajo la supervisión de un médico experto en el tratamiento de la obesidad. Un programa apropiado para controlar la obesidad debe incluir modificación de los hábitos alimentarios, así como incremento de la actividad física. Este enfoque integral resulta esencial para que los hábitos de alimentación y de conducta cambien, condiciones imprescindibles para el mantenimiento a largo plazo de la pérdida de peso. Los pacientes tratados con <Marca de fantasía> deberán modificar sus hábitos de vida para perder peso y mantenerlo reducido una vez finalizado el tratamiento. Han de saber que, de no modificar estos hábitos, pueden recuperar peso y que se precisa la vigilancia constante del médico responsable, incluso después de concluir el tratamiento.

4.2 Posología y forma de administración

Adultos: la dosis inicial es una cápsula de <Marca de fantasía> 10 mg, ingerida entera con suficiente líquido (p. ej., un vaso de agua), una vez al día, generalmente por la mañana. La cápsula puede tomarse con o sin alimentos.

En los pacientes que no respondan de manera adecuada a *<Marca de fantasía> 10 mg* (los que pierdan menos de 2 kg en 4 semanas), se puede incrementar la dosis a una cápsula de *<Marca de fantasía> 15 mg*, siempre que se haya tolerado bien *<Marca de fantasía> 10 mg*.

En los pacientes que tampoco respondan adecuadamente a *<Marca de fantasía> 15 mg* (los que pierdan menos de 2 kg en 4 semanas), se suspenderá el tratamiento.

Los pacientes que no respondan al tratamiento con *<Marca de fantasía>* tienen mayor riesgo de aparición de reacciones adversas (véase la sección 4.8 Reacciones adversas).

Duración del tratamiento:

El tratamiento se debe interrumpir en los pacientes que no hayan respondido adecuadamente; es decir, aquellos cuya pérdida de peso se estabilice en menos del 5% de su peso inicial o pierdan menos del 5% del peso inicial después de tres meses de tratamiento. El tratamiento no debería continuarse en los pacientes que recuperen 3 kg o más después de haber conseguido perder peso.

En pacientes con enfermedades asociadas, se recomienda mantener el tratamiento con *<Marca de fantasía> 10 mg / 15 mg* sólo si se demuestra que la pérdida de peso inducida se acompaña de otros efectos clínicos beneficiosos, como mejoría del perfil lipídico en pacientes con dislipemia o mejoría del control de la glucemia en diabetes de tipo 2.

<Marca de fantasía> 10mg/15 mg solo debería administrarse durante periodos de hasta un año. Los datos sobre el uso durante más de un año son limitados.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida a sibutramina clorhidrato monohidrato o a cualquier otro componente del producto.
- Causas orgánicas de obesidad.
- Antecedentes de trastornos graves de la alimentación.
- Enfermedad psiquiátrica. En estudios en animales se ha demostrado que la sibutramina ejerce una posible actividad antidepresiva, por lo cual no se puede descartar que induzca un episodio maníaco en pacientes con trastorno bipolar.
- Síndrome de Gilles de la Tourette.
- Uso simultáneo, o en las dos últimas semanas, de inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO) o de otros medicamentos con acción central para el tratamiento de trastornos mentales (p. ej., antidepresivos, antipsicóticos) o reducción del peso o triptófano para el tratamiento de trastornos del sueño.
- Antecedentes de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca congestiva, taquicardia, enfermedad oclusiva arterial periférica, arritmia o enfermedad cerebrovascular (ictus o AIT).
- Hipertensión no controlada adecuadamente (> 145/90 mmHg, véase sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
- Hipertiroidismo.
- Enfermedad hepática grave.
- Enfermedad renal grave.

- Hiperplasia prostática benigna con retención urinaria.
- Feocromocitoma.
- Glaucoma de ángulo estrecho.
- Antecedentes de abuso de drogas, medicamentos o alcohol.
- Embarazo o lactancia (véase sección 4.6 “Embarazo y lactancia”).
- Niños y adultos jóvenes menores de 18 años (no se dispone de suficientes datos).
- Pacientes mayores de 65 años (no se dispone de suficientes datos).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias:

La presión arterial y el pulso deberán vigilarse en los pacientes tratados con *<Marca de fantasía> 10 mg / 15 mg*, ya que la sibutramina ha inducido aumentos clínicamente significativos de la presión arterial en algunos pacientes. Estos parámetros deberían supervisarse cada 2 semanas durante los tres primeros meses de tratamiento; una vez al mes entre el cuarto y el sexto mes de tratamiento, y luego regularmente, con intervalos máximos de 3 meses. El tratamiento se debería suspender en los pacientes que, en dos visitas consecutivas, experimenten un aumento de ≥ 10 lpm de la frecuencia cardíaca en reposo o ≥ 10 mmHg de la presión arterial sistólica o diastólica, o en pacientes hipertensos previamente bien controlados, si la presión arterial excede de 145/90 mm Hg en dos medidas consecutivas (véase la sección 4.8 “Reacciones adversas, alteraciones cardiovasculares”). En pacientes con síndrome de apnea del sueño, el control de la presión arterial deberá ser más cuidadoso.

- Aunque la sibutramina no se ha asociado con hipertensión pulmonar primaria, es importante, a la vista de la preocupación general suscitada por los fármacos anti-obesidad, descartar síntomas tales como disnea progresiva, dolor torácico y edema maleolar en las revisiones periódicas. Se advertirá al paciente que deberá contactar de inmediato con su médico si apareciesen estos síntomas.
- *<Marca de fantasía> 10 mg / 15 mg* se debe administrar con cautela a los pacientes epilépticos.
- En pacientes con alteraciones hepáticas leves o moderadas se ha observado un aumento de los niveles plasmáticos de sibutramina. Aunque no se han descrito efectos adversos, *<Marca del producto> 10 mg / 15 mg* deberá administrarse con precaución en estos casos.
- Aunque sólo se eliminan metabolitos inactivos por vía renal, *<Marca de fantasía> 10 mg / 15 mg* se administrará con precaución a los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.
- *<Marca de fantasía> 10 mg / 15 mg* se administrará con cautela en los pacientes con antecedentes familiares de tics motores o verbales.
- Las mujeres en edad fértil deberían utilizar medidas anticonceptivas adecuadas mientras tomen *<Marca de fantasía> 10mg/15 mg*.
- Existe la posibilidad de abuso de fármacos activos en el SNC. No obstante, los datos clínicos disponibles no han indicado abuso con sibutramina.
- Existe la preocupación general de que algunos fármacos antiobesidad se asocien con un aumento del riesgo de valvulopatía cardíaca. No obstante, los datos clínicos no indican una incidencia incrementada con sibutramina.

- En pacientes con antecedentes de trastornos graves de la alimentación, como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, el uso está contraindicado. No existen datos disponibles con sibutramina en el tratamiento de pacientes con trastornos por excesos alimentarios compulsivos.
- Sibutramina se debe administrar con cautela a pacientes con glaucoma de ángulo abierto y aquellos con riesgo de presión intraocular elevada, por ejemplo, antecedentes familiares.
- En pacientes que tomen sibutramina, al igual que otros agentes que inhiben la recaptación de serotonina, hay un posible aumento del riesgo de hemorragias. Sibutramina debe, por lo tanto, utilizarse con precaución en pacientes predispuestos a sucesos hemorrágicos y aquellos que estén tomando a la vez medicación que pueda modificar la hemostasia o función plaquetaria.
- Se han comunicado raramente casos de depresión, tendencia suicida y suicidio en pacientes en tratamiento con sibutramina. Por lo tanto, es necesaria una atención especial en pacientes con antecedentes de depresión. Si durante el tratamiento con sibutramina se dieran signos o síntomas de depresión se suspenderá el tratamiento con sibutramina y debería considerarse un tratamiento adecuado.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La sibutramina y sus metabolitos activos se eliminan mediante metabolismo hepático; la principal enzima implicada es CYP3A4, y las enzimas CYP2C9 y CYP1A2 también pueden contribuir. <Marca de fantasía> 10mg/15 mg debe utilizarse con precaución cuando se administre al mismo tiempo que otros medicamentos que afecten la actividad de la enzima CYP3A4 (véase sección 5.2 “Propiedades farmacocinéticas”). Los inhibidores de esta enzima son el ketoconazol, el itraconazol, la eritromicina, la claritromicina, la troleandomicina y la ciclosporina. La administración concomitante de ketoconazol o eritromicina en un estudio de interacciones, aumentó las concentraciones plasmáticas (AUC) de los metabolitos activos de la sibutramina (23% o 10% respectivamente). La frecuencia cardíaca media se elevó hasta 2,5 latidos por minuto más que con la sibutramina sola.

La rifampicina, la fenitoína, la carbamazepina, el fenobarbital y la dexametasona son inductores de la enzima CYP3A4 y pueden acelerar el metabolismo de la sibutramina, aunque esto no se ha estudiado experimentalmente.

El uso simultáneo de varios medicamentos que aumenten las concentraciones de serotonina en el cerebro puede ocasionar interacciones graves. Este fenómeno se denomina síndrome serotoninérgico y puede aparecer en raras ocasiones cuando se administra un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) junto con determinados antimigrañosos (como sumatriptán, dihidroergotamina) o con algunos opiáceos (como pentazocina, petidina, fentanilo, dextrometorfano), o cuando se usan simultáneamente dos ISRS.

Como la sibutramina inhibe la recaptación de serotonina (entre otros efectos), <Marca de fantasía> 10 mg / 15 mg no debería emplearse al mismo tiempo que otros medicamentos que también eleven los niveles de serotonina en el cerebro.

No se ha evaluado de forma sistemática el uso concomitante de <Marca de fantasía> 10 mg / 15 mg y otros fármacos que pueden aumentar la presión arterial o la frecuencia cardíaca. Este tipo de fármacos son algunos antitusígenos, anticatarrales y antialérgicos (por ej. efedrina, pseudoefedrina), y algunos descongestivos (por ej. xilometazolina). Por eso, se recomienda precaución cuando se prescriba <Marca de fantasía> 10 mg / 15 mg a los pacientes que tomen estos medicamentos.

<Marca de fantasía> 10 mg / 15 mg no altera la eficacia de los anticonceptivos orales.

La administración de dosis únicas de sibutramina junto con alcohol no produce alteraciones adicionales de la función cognitiva o psicomotora. Sin embargo, como norma general, el consumo de alcohol resulta incompatible con las medidas dietéticas recomendadas.

No existen datos sobre el uso concomitante de <Marca de fantasía> 10 mg / 15 mg con orlistat.

Deben transcurrir dos semanas entre la interrupción de la sibutramina y el inicio del tratamiento con inhibidores de la monoamino-oxidasa.

4.6 Embarazo y lactancia

Uso en el embarazo: No deberá utilizarse sibutramina durante el embarazo. En general, se considera inadecuado el uso de medicamentos para reducir peso durante la gestación, por lo que las mujeres en edad fértil deben emplear un método anticonceptivo adecuado mientras tomen sibutramina y avisar a su médico si se quedan embarazadas o tienen intención de hacerlo durante el tratamiento. No se han realizado estudios controlados con <Marca de fantasía> en mujeres embarazadas. Los estudios en conejas preñadas han revelado efectos sobre la reproducción utilizando dosis tóxicas para las madres (véase la sección 5.3 “Datos preclínicos sobre seguridad”). Se desconoce la relevancia de estos efectos en los seres humanos.

Uso en la lactancia: Se ignora si la sibutramina se excreta en la leche materna; por eso, está contraindicada la administración de <Marca de fantasía> 10 mg / 15 mg durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque la sibutramina no modificó la función psicomotora ni cognitiva en voluntarios sanos, todo medicamento con acción central puede alterar la capacidad de decisión, el pensamiento o la función motora. Por eso, hay que advertir a los pacientes de que cuando tomen <Marca de fantasía> 10 mg / 15 mg, su capacidad para conducir vehículos, utilizar máquinas o realizar trabajos peligrosos podría verse alterada.

4.8 Reacciones adversas

La mayoría de las reacciones adversas aparecen al principio del tratamiento (4 primeras semanas) y su intensidad y frecuencia disminuyó con el tiempo. En general, no fueron graves, no motivaron la suspensión del tratamiento y fueron reversibles.

Los efectos secundarios observados en los ensayos clínicos en fase II y III, por órgano o aparato, se relacionan a continuación (Muy frecuente > 1/10 , frecuente ≤ 1/10 y > 1/100):

Órgano o aparato	Incidencia	Reacciones adversas
Aparato cardiovascular (ver “alteraciones cardiovasculares”)	Frecuente	Taquicardia Palpitaciones Aumento de la presión arterial/ hipertensión Vasodilatación (sofocos)
Aparato digestivo	Muy frecuente	Estreñimiento
	Frecuente	Náuseas Empeoramiento de las hemorroides
Sistema nervioso central	Muy frecuente	Sequedad de boca Insomnio
	Frecuente	Aturdimiento Parestesia Cefalea Ansiedad
Piel	Frecuente	Sudoración
Órganos de los sentidos	Frecuente	Alteraciones del gusto

Sistema cardiovascular

Se ha observado un incremento medio de 2-3 mmHg de la presión arterial sistólica y diastólica en reposo, así como un aumento medio de la frecuencia cardiaca de 3-7 latidos por minuto.

No se puede descartar un aumento mayor de la presión arterial y la frecuencia cardiaca en casos aislados.

Todos los incrementos clínicamente significativos de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca tienden a producirse al principio del tratamiento (primeras 4-12 semanas). El tratamiento debe interrumpirse en estos casos, véase la sección 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.

Sobre el uso de <Marca de fantasía> 10 mg / 15 mg en pacientes hipertensos, véanse las secciones 4.3 “Contraindicaciones” y 4.4 “Advertencias y precauciones especiales de empleo”.

Se han descrito los siguientes acontecimientos adversos con significación clínica en estudios clínicos y durante la vigilancia postcomercialización:

Alteraciones del sistema sanguíneo y linfático:

Trombocitopenia, púrpura de Schönlein-Henoch

Alteraciones del sistema inmunológico:

Se han notificado reacciones alérgicas de hipersensibilidad que varían desde moderadas erupciones en la piel y urticaria a angioedema y anafilaxis.

Alteraciones psiquiátricas:

Casos de depresión en pacientes con y sin antecedentes históricos de depresión (véase sección 4.4.)

Alteraciones del sistema nervioso:

Crisis convulsivas

Alteraciones del ojo:

Visión borrosa

Alteraciones gastrointestinales:

Diarrea, vómitos

Alteraciones de la piel y tejido subcutáneo:

Rash, urticaria.

Alteraciones renales y urinarias:

Nefritis intersticial aguda, glomerulonefritis mesangiocapilar y retención urinaria.

Alteraciones del sistema reproductivo y mama:

Eyacuación/orgasmo anormal, impotencia, y alteraciones del ciclo menstrual.

Parámetros de laboratorio:

Aumentos reversibles de las enzimas hepáticas.

Otros:

Los síntomas de abstinencia, como cefalea y aumento del apetito, ocurren raramente. No existen pruebas de que la retirada del tratamiento induzca síndrome de abstinencia o alteraciones en el estado de ánimo.

4.9 Sobredosificación

La experiencia con casos de sobredosificación de sibutramina es muy limitada. No se recomienda ninguna medida terapéutica concreta ni se conoce tampoco ningún antídoto específico. El tratamiento debería basarse en las medidas generales empleadas en cualquier sobredosificación, tales como mantenimiento de la permeabilidad de las vías respiratorias, vigilancia de las funciones cardiovasculares y otras medidas generales de carácter sintomático y de apoyo. La administración precoz de carbón activado puede retrasar la absorción de la sibutramina. El lavado gástrico también puede resultar útil. El uso con precaución de beta-bloqueantes puede estar indicado en pacientes con la presión arterial elevada o taquicardia.

Se han registrado algunos episodios de sobredosificación en seres humanos (incluyendo la ingesta accidental por niños de sólo 18 meses) con ingestión de hasta 500 mg de clorhidrato de sibutramina monohidrato. La frecuencia cardíaca de un paciente que tomó 500 mg de clorhidrato de sibutramina monohidrato alcanzó 160 latidos por minuto. Salvo en un caso de intoxicación por varios fármacos con alcohol (en el que el paciente falleció, posiblemente por inhalación del vómito), no se han producido complicaciones y los pacientes se recuperaron por completo.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármaco antiobesidad, código ATC A08A A10.

La sibutramina ejerce sus efectos terapéuticos mediante sus metabolitos amínicos activos secundarios y primarios (metabolito 1 y metabolito 2), que son inhibidores de la recaptación de noradrenalina, serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) y dopamina. En el tejido cerebral humano, los metabolitos 1 y 2 son aproximadamente 3 veces más potentes como inhibidores in vitro de la recaptación de noradrenalina y serotonina que de la recaptación de dopamina.

Muestras plasmáticas obtenidas de voluntarios tratados con sibutramina produjeron una inhibición significativa de la recaptación de noradrenalina (73%) y serotonina (54%), sin inhibición significativa de la recaptación de dopamina (16%). La sibutramina y sus metabolitos no liberan monoaminas ni tampoco inhiben la monoamino-oxidasa. Por otra parte, no muestran afinidad por multitud de receptores de los neurotransmisores, entre ellos los serotoninérgicos (5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2-A}, 5-HT_{2C}), adrenérgicos (β_1 , β_2 , β_3 , α_1 , α_2), dopaminérgicos (de tipo D₁ y de tipo D₂), muscarínicos, histaminérgicos (H₁), benzodiazepínicos y de NMDA.

En modelos animales utilizando ratas delgadas en fase de crecimiento y ratas obesas, la sibutramina reduce la ganancia de peso corporal. Se cree que ello es consecuencia de su efecto sobre el consumo de alimentos; es decir, del aumento de la saciedad, aunque el aumento de la termogénesis probablemente también contribuye a la pérdida de peso. Se ha demostrado que estos efectos están mediados por la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

En ensayos clínicos con seres humanos se ha comprobado que <Marca de fantasía> reduce el peso al aumentar la saciedad. También se dispone de datos que demuestran el efecto termogénico de <Marca de fantasía>, pues atenúa la disminución adaptativa del metabolismo basal durante la pérdida de peso. La pérdida de peso inducida por <Marca de fantasía> se acompaña de cambios beneficiosos en los lípidos séricos y en el control de la glucemia en pacientes con dislipemia y diabetes de tipo 2, respectivamente.

En pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2, la pérdida de peso con sibutramina se asoció con reducciones medias de 0,6% (en unidades) en la Hb A1c. De forma similar, en pacientes obesos con dislipemia, la pérdida de peso se asoció con incrementos en el HDL colesterol del 12-22% y reducciones en los triglicéridos del 9-21%.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La sibutramina se absorbe bien y experimenta un intenso metabolismo de primer paso. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan (C_{max}) 1,2 horas después de administrar una dosis oral única de 20 mg de sibutramina clorhidrato monohidrato. La vida media del compuesto original es de 1,1 horas. Los metabolitos con actividad farmacológica 1 y 2 tienen una C_{max} de 3 horas y vidas medias de 14 y 16 horas respectivamente. Se ha demostrado que la cinética es lineal en el intervalo de dosificación de 10 a 30 mg y que no ocurre ninguna variación en las vidas medias de eliminación, mientras que los niveles plasmáticos son proporcionales a la dosis. Cuando se administran dosis repetidas, las concentraciones en el estado de equilibrio de los metabolitos 1 y 2 se alcanzan en 4 días, con una acumulación de aproximadamente el doble. La farmacocinética de la sibutramina y sus metabolitos en los sujetos obesos es similar a la de las personas con peso normal. Los datos relativamente limitados, obtenidos hasta la fecha, no indican que la farmacocinética varíe de una manera clínicamente relevante entre ambos sexos. El perfil farmacocinético en las personas mayores sanas (edad media de 70 años) es similar al de los jóvenes sanos. La biodisponibilidad de los metabolitos activos en los pacientes con alteraciones hepáticas moderadas aumentó un 24% después de administrar una dosis única de sibutramina. La unión de la sibutramina y sus metabolitos 1 y 2 a las proteínas plasmáticas es del 97%, 94% y 94%, respectivamente. El metabolismo hepático constituye la vía principal de excreción de la sibutramina y de sus metabolitos activos 1 y 2. Los demás metabolitos (inactivos) se eliminan sobre todo en la orina, con una relación entre orina y heces de 10:1.

Los estudios in vitro con microsomas hepáticos indican que la enzima CYP3A4 es la principal isoenzima del citocromo P450 responsable del metabolismo de la sibutramina. Los datos in vitro no ponen de manifiesto ningún tipo de afinidad con CYP2D6, una enzima de baja capacidad que participa en las interacciones farmacocinéticas de distintos medicamentos. En otros estudios in vitro se ha observado que la sibutramina carece de efectos significativos sobre la actividad de las principales isoenzimas del citocromo P450, incluida la isoenzima CYP3A4. Se ha demostrado (in vitro) que las isoenzimas implicadas en el metabolismo ulterior del metabolito 2 son CYP3A4 y CYP2C9. Aunque se carece de datos por el momento, es probable que CYP3A4 esté también implicada en el metabolismo ulterior del metabolito 1.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En general, la toxicidad de la sibutramina, después de la administración de dosis únicas a animales de experimentación, es debida a sus efectos farmacodinámicos aumentados. El tratamiento a largo plazo sólo mostró mínimas alteraciones y hallazgos secundarios o relacionados con la especie. Por consiguiente, no parece existir motivo de preocupación haciendo un uso clínico apropiado de la sibutramina.

Se han efectuado estudios de reproducción en ratas y conejos. En conejos, un estudio puso de manifiesto una incidencia ligeramente superior de anomalías cardiovasculares fetales en los grupos de tratamiento, en comparación con el grupo de control, mientras que otro estudio reveló una incidencia menor que en los controles. Además, en el segundo estudio, pero no en el primero, el grupo de tratamiento contenía algunos fetos más con dos anomalías importantes (una diminuta conexión ósea filiforme entre los huesos maxilar superior y malar, y mínimas diferencias en la separación de las

raíces de algunas pequeñas arterias procedentes del cayado aórtico). Se desconoce la relevancia de estos hallazgos para los seres humanos. No se ha investigado el uso de sibutramina en el embarazo humano. En un extenso programa de ensayos de toxicidad genética no se han observado indicios de mutagénesis inducida por la sibutramina. Los estudios en roedores han demostrado que la sibutramina carece de potencial cancerígeno que pueda afectar al ser humano.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Listado de excipientes

Será cumplimentado según proceda

6.2 Incompatibilidades

Será cumplimentado según proceda

6.3 Periodo de validez

Será cumplimentado según proceda

6.4 Precauciones especiales de conservación

Será cumplimentado según proceda

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Será cumplimentado según proceda

6.6 Instrucciones de uso, manipulación y eliminación (en su caso)

Será cumplimentado según proceda

7 TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Será cumplimentado según proceda

8 NÚMERO(S) DEL REGISTRO COMUNITARIO DE MEDICAMENTOS

Será cumplimentado según proceda

9 FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Será cumplimentado según proceda

10 FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO