

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Nota: Este RCM foi o anexado a Decisao da Comissao com base no artigo 31, relativa a arbitragem dos medicamentos contendo sibutramina.

Os textos, validos a altura, nao foram revistos ou actualizados pela EMEA e por isso nao representam necessariamente os textos actuais.

1 DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<Nome de fantasia>

2 COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma cápsula de <Nome de fantasia> 10 mg contém 10 mg de cloridrato monohidratado de sibutramina (equivalente a 8,37 mg de sibutramina).

Uma cápsula de <Nome de fantasia> 15 mg contém 15 mg de cloridrato monohidratado de sibutramina (equivalente a 12,55 mg de sibutramina).

Excipientes, ver 6.1 (Lista de excipientes)

3 FORMA FARMACÊUTICA

Cápsulas duras, cápsulas (*Completar conforme adequado*)

4 INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

<Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg está indicado como terapêutica adjuvante de um programa de controlo do peso corporal em:

- Doentes obesos com um índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 kg/m²
- Doentes com excesso de peso com um IMC igual ou superior a 27 kg/m² que apresentam outros factores de risco relacionados com a obesidade tais como diabetes tipo 2 ou dislipidémia.

Nota:

<Nome de fantasia> só deve ser prescrito a doentes que não responderam adequadamente a um regime de emagrecimento devidamente concebido, i.e. a doentes que tiveram dificuldades em atingir ou manter uma perda de peso >5% num período de 3 meses.

O tratamento com <Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg só deve ser administrado como parte integrante de uma abordagem terapêutica de redução de peso a longo prazo, sob a vigilância de um médico com experiência no tratamento da obesidade. Uma abordagem adequada do tratamento da obesidade deverá incluir modificações dietéticas e comportamentais para além de um aumento da actividade física. Esta abordagem integrada é essencial a uma alteração persistente dos hábitos e comportamentos alimentares, fundamental para manter a longo prazo o nível de redução de peso atingido, após a suspensão do tratamento com <Nome de fantasia>. Os doentes devem alterar o seu estilo de vida no decurso do tratamento com <Nome de fantasia>, de modo a manterem o seu peso após a suspensão do tratamento com o fármaco. Os doentes deverão ser informados de que poderão recuperar o peso se não cumprirem estas recomendações. Recomenda-se que o doente seja mantido sob vigilância médica mesmo após a suspensão do tratamento com <Nome de fantasia>.

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos: A dose inicial é de uma (1) cápsula de <Nome de fantasia> 10 mg administrada por via oral, sem mastigar, uma vez por dia, de manhã, com líquido (por ex. um copo de água). A cápsula pode ser tomada com ou sem alimentos.

Nos doentes em que a resposta a <Nome de fantasia> 10 mg é insuficiente (definida por uma perda ponderal inferior a 2 kg após quatro (4) semanas de tratamento), a dose pode ser aumentada para uma (1) cápsula de <Nome de fantasia> 15 mg uma vez por dia, desde que <Nome de fantasia> 10 mg seja bem tolerado.

O tratamento deve ser suspenso nos doentes que responderam inadequadamente a <Nome de fantasia> 15 mg (definido por uma redução ponderal inferior a 2 kg após quatro (4) semanas de tratamento). Os doentes que não responderam à terapêutica têm um risco superior de efeitos indesejáveis (ver secção 4.8 "Efeitos indesejáveis").

Duração do tratamento:

O tratamento deve ser suspenso em doentes que não responderam adequadamente, i.e. cuja redução ponderal tenha estabilizado em menos de 5% do seu peso inicial, ou cuja perda ponderal no período de três (3) meses após o início da terapêutica tenha sido inferior a 5% do seu peso inicial. O tratamento não deve ser mantido em doentes que tenham readquirido 3 kg ou mais após terem registado uma redução ponderal prévia.

Nos doentes com patologias concomitantes, o tratamento com <Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg só deverá prosseguir se for demonstrado que a perda de peso induzida está associada a outros benefícios clínicos, nomeadamente, melhoria do perfil lipídico em doentes com dislipidémia ou controlo glicémico na diabetes tipo 2.

<Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg só deverá ser administrado até um período máximo de um ano. Os dados disponíveis relativamente ao uso por um período superior a um ano, são limitados.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade conhecida ao cloridrato monohidratado de sibutramina ou a qualquer outro componente do medicamento
- Obesidade de causas orgânicas
- Antecedentes de perturbações *major* do comportamento alimentar.
- Doença psiquiátrica. Sibutramina demonstrou potencial actividade antidepressiva em estudos de experimentação animal, pelo que não se poderá excluir a hipótese do fármaco induzir um episódio de mania em doentes com patologia bipolar.
- Síndrome de Gilles de la Tourette
- Uso concomitante, ou uso durante as últimas duas semanas, de inibidores da monoaminoxidase ou de outros fármacos com acção sobre o sistema nervoso central, utilizados no tratamento de doenças do foro psiquiátrico (tais como antidepressivos, antipsicóticos) ou na redução ponderal, ou de triptofano para o tratamento de perturbações do sono.
- Antecedentes de doença coronária, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, doença arterial oclusiva periférica, arritmias ou doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral ou AIT)
- Hipertensão inadequadamente controlada (>145/90 mmHg; ver secção 4.4 "Advertências e precauções especiais de utilização")
- Hipertiroidismo
- Insuficiência hepática grave

- Insuficiência renal grave
- Hiperplasia benigna da próstata com retenção urinária
- Feocromocitoma
- Glaucoma de ângulo fechado
- Antecedentes de uso de drogas ilícitas , consumo abusivo de medicamentos ou de álcool
- Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6 “Gravidez e aleitamento”)
- Crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade, devido a dados insuficientes
- Doentes com idade superior a 65 anos, devido a dados insuficientes.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências:

Deve proceder-se à monitorização da pressão arterial e da frequência cardíaca em todos os doentes submetidos a um tratamento com <Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg, visto que a sibutramina tem provocado aumentos clinicamente relevantes da pressão arterial em alguns doentes. Nos primeiros três meses de tratamento, estes parâmetros devem ser verificados em intervalos de 2 semanas; entre o 4 e o 6 mês estes parâmetros devem ser verificados uma vez por mês e posteriormente em intervalos regulares, até um máximo de três meses. O tratamento deve ser suspenso nos doentes para os quais, em duas consultas consecutivas, seja detectado um aumento da frequência cardíaca em repouso ≥ 10 bpm ou da pressão arterial sistólica/diastólica ≥ 10 mmHg. O tratamento deve ser também suspenso em doentes hipertensos, anteriormente bem controlados, se a pressão arterial for superior a 145/90 mm/Hg em duas medições consecutivas (ver secção 4.8 “Efeitos indesejáveis, alterações cardiovasculares”). Em doentes com síndrome de apneia do sono devem ser tomados cuidados especiais na monitorização da pressão arterial.

Embora a sibutramina não tenha sido associada à ocorrência de hipertensão pulmonar primária, é importante vigiar, devido às preocupações gerais com os fármacos anti-obesidade, no decurso de check-ups de rotina, o aparecimento de sintomas tais como dispneia progressiva, dor torácica e edema maleolar. O doente deve ser aconselhado a consultar imediatamente um médico caso se manifestem estes sintomas.

- <Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg deve ser administrado com precaução a doentes com epilepsia.
- Têm sido observados aumentos dos níveis plasmáticos de sibutramina em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Embora não tenham sido referidos efeitos adversos, <Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg deve ser usado com precaução nestes doentes.
- Embora só os metabolitos inactivos sejam excretados por via renal, <Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada.
- <Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg deve ser administrado com precaução a doentes com antecedentes familiares de alterações motoras ou verbais.
- As mulheres em idade fértil devem utilizar medidas contraceptivas adequadas durante o tratamento com <Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg.

- Existe a possibilidade de consumo abusivo de fármacos com acção ao nível do SNC. No entanto, os dados clínicos disponíveis não revelam quaisquer sinais de consumo abusivo com a sibutramina.
- Determinados fármacos anti-obesidade estão associados a um aumento do risco de valvulopatias cardíacas. No entanto, dados clínicos com sibutramina não revelam quaisquer sinais de um aumento desta incidência.
- Doentes com antecedentes de perturbações *major* do comportamento alimentar, tais como anorexia nervosa ou bulimia nervosa estão contra-indicados. Não existem dados disponíveis de sibutramina no tratamento de doentes com perturbações alimentares compulsivas.
- Sibutramina deve ser administrada com precaução em doentes com glaucoma de ângulo aberto com história familiar de risco de pressão intra-ocular elevada.
- Tal como com outros agentes que inibem a recaptação da serotonina, há um potencial aumento de risco de hemorragia em doentes sob tratamento com sibutramina. Assim, a sibutramina deverá ser administrada com precaução em doentes com predisposição para hemorragias e que tomem concomitantemente outros medicamentos que afectem a hemostase ou a função plaquetária.
- Foram notificados casos muitos raros de depressão, tendência para suicídio e suicídios em doentes sob tratamento com sibutramina. Recomenda-se pois especial atenção em doentes com história de depressão. Em caso de ocorrerem durante o tratamento com sibutramina, sinais ou sintomas de depressão, deve-se considerar a suspensão de sibutramina e iniciar tratamento apropriado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A sibutramina e os seus metabolitos activos são eliminados por metabolismo hepático; a principal enzima envolvida é a CYP3A4 e poderão igualmente contribuir a CYP2C9 e a CYP1A2. Deve ter-se especial cuidado durante a administração concomitante de <Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg com fármacos que afectam a actividade da enzima CYP3A4 (ver secção 5.2 “Propriedades farmacocinéticas”). Entre os inibidores da CYP3A4 incluem-se o cetoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, troleandomicina e a ciclosporina. Um estudo sobre interacção medicamentosa revelou que a administração concomitante de cetoconazol ou eritromicina com sibutramina induziu um aumento das concentrações plasmáticas (AUC) dos metabolitos activos da sibutramina (23% ou 10% respectivamente). Verificaram-se aumentos médios da frequência cardíaca até 2,5 batimentos por minuto em relação à administração isolada de sibutramina.

A rifampicina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e a dexametasona são indutores da enzima CYP3A4 e podem acelerar o metabolismo da sibutramina, embora este facto não tenha sido objecto de estudos experimentais.

A utilização simultânea de vários fármacos, que aumentam os níveis de serotonina no cérebro, pode originar interacções graves. Este fenómeno é designado por síndrome da serotonina e poderá ocorrer, em caso raros, em associação com o uso simultâneo de um inibidor selectivo da recaptação da serotonina [ISRS] com certos fármacos utilizados no tratamento da enxaqueca (como o sumatriptano e a dihidroergotamina), ou conjuntamente com certos opiáceos (como a pentazocina, petidina, fentanil, dextrometorfano), ou em caso de utilização simultânea de dois ISRS.

Dado que a sibutramina inibe a recaptação de serotonina (entre outros efeitos), <Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg não deve ser utilizado concomitantemente com outros fármacos que também elevem os níveis cerebrais de serotonina.

Não foi avaliado sistematicamente o uso concomitante de <Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg com outros fármacos que sejam susceptíveis de aumentar a pressão arterial ou a frequência cardíaca. Entre

os fármacos deste tipo incluem-se determinados medicamentos para o tratamento da tosse, constipação e alergias (por ex., efedrina, pseudoefedrina) e certos descongestionantes (por ex. xilometazolina). Recomenda-se precaução ao prescrever <Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg a doentes que estejam a utilizar estes medicamentos.

<Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg não afecta a eficácia de contraceptivos orais.

Em doses únicas, a sibutramina não afectou adicionalmente o rendimento cognitivo ou psicomotor quando administrada concomitantemente com álcool. Contudo, regra geral, o consumo de álcool não é compatível com as medidas dietéticas recomendadas.

Não existem dados disponíveis sobre o uso concomitante de <Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg com orlistat.

Devem decorrer duas semanas entre a suspensão do tratamento com sibutramina e o início do tratamento com inibidores da monoaminoxidase.

4.6 Gravidez e aleitamento

Utilização na gravidez: Sibutramina não deverá ser utilizada durante a gravidez. Considera-se geralmente inadequado o uso de fármacos anti-obesidade durante a gravidez, pelo que as mulheres em idade fértil devem utilizar métodos contraceptivos apropriados durante o tratamento com sibutramina e informar o seu médico assistente se ficarem grávidas ou pretenderem engravidar durante a terapêutica. Não foram realizados estudos controlados com <Nome de fantasia> em mulheres grávidas. Os estudos efectuados em coelhas grávidas demonstraram efeitos sobre a reprodução para níveis de doses tóxicas maternas (ver secção 5.3 “Dados de segurança pré-clínica”). Desconhece-se a relevância destes resultados para o ser humano.

Utilização no aleitamento: Desconhece-se se a sibutramina é excretada no leite humano pelo que a administração de <Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg está contra-indicada durante o aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Embora a sibutramina não tenha afectado o rendimento psicomotor ou cognitivo em voluntários saudáveis, qualquer fármaco que actue a nível do SNC poderá provocar alterações da consciência e das capacidades cognitivas ou motoras. Assim, os doentes devem ser advertidos de que a sua capacidade de conduzir um veículo, utilizar máquinas ou trabalhar num ambiente perigoso poderá ser afectada durante o tratamento com <Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg.

4.8 Efeitos indesejáveis

A maioria dos efeitos adversos notificados com sibutramina ocorreu na fase inicial do tratamento (durante as primeiras 4 semanas). A sua intensidade e frequência diminuíram no decurso do tempo. Regra geral, estes efeitos não foram graves, não justificaram a interrupção do tratamento e foram reversíveis.

Os efeitos adversos observados nas fases II/III dos ensaios clínicos encontram-se especificados no quadro que se segue, por sistema orgânico (muito frequentes > 1/10, frequentes < 1/10 e > 1/100):

Sistema orgânico	Incidência	Efeitos adversos
Sistema cardiovascular (ver informação abaixo descrita)	Frequente	Taquicardia Palpitações Aumento da pressão arterial/hipertensão Vasodilatação (hot flush)
Sistema gastrointestinal	Muito frequente	Obstipação
	Frequente	Náuseas Agravamento de hemorróidas
Sistema nervoso central	Muito frequente	Xerostomia Insónias
	Frequente	Tonturas Parestesias Cefaleias Ansiedade
Pele	Frequente	Sudorese
Funções sensoriais	Frequente	Disgeusia

Sistema cardiovascular

Foram observados aumentos médios da pressão arterial sistólica e diastólica em repouso de 2 - 3 mmHg e aumentos médios da frequência cardíaca de 3 - 7 batimentos por minuto.

Não poderá excluir-se a hipótese de se registarem, em casos isolados, aumentos mais acentuados da pressão arterial e da frequência cardíaca.

Qualquer aumento clinicamente significativo da pressão arterial e da frequência cardíaca tende a ocorrer na fase inicial do tratamento (primeiras 4 - 12 semanas). Nestes casos, a terapêutica deve ser interrompida, ver secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”.

Relativamente ao uso de <Nome de fantasia> 10 mg / 15 mg em doentes hipertensos, ver secção 4.3 “Contra-indicações” e 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”.

Efeitos adversos clinicamente significativos observados em estudos clínicos e após comercialização descritos por sistema orgânico:

Sangue e perturbações do sistema linfático

Trombocitopenia, Púrpura de Schönlein-Henoch

Perturbações do sistema imunitário

Foram notificados casos de reacções de hipersensibilidade alérgica que vão desde ligeiras erupções cutâneas e urticária até angioedema e anafilaxia.

Perturbações psiquiátricas

Depressão em doentes com e sem antecedentes de história de depressão (ver secção 4.4).

Perturbações do sistema nervoso

Convulsões

Perturbações oculares

Visão turva

Perturbações gastrointestinais

Diarreias, vómitos

Perturbações da pele e tecido subcutâneo

Rash, urticária

Perturbações renais e urinárias

Nefrite intersticial aguda, glomerulonefrite mesangio-capilar, retenção urinária

Perturbações dos sistemas reprodutivo e mamário

Alteração da ejaculação/orgasmo, impotência, irregularidades no ciclo menstrual

Testes laboratoriais

Aumentos reversíveis das enzimas hepáticas

Outros

Foram observados casos raros de sintomas de abstinência, nomeadamente, cefaleias e aumento do apetite. Não se observaram sinais de farmacodependência ou de síndrome de abstinência ou alterações do humor após a suspensão do tratamento.

4.9 Sobredosagem

A experiência relativa à sobredosagem com sibutramina é limitada. Não se recomenda a adopção de medidas terapêuticas específicas e não existe qualquer antídoto específico. O tratamento deve consistir em medidas gerais utilizadas no tratamento de casos de sobredosagem, tais como manutenção da permeabilidade das vias aéreas, monitorização das funções cardiovasculares e medidas gerais sintomáticas e de suporte. A administração precoce de carvão activado pode atrasar a absorção de sibutramina. A lavagem gástrica pode também ser benéfica. Poderá estar indicada a administração cuidadosa de bloqueadores-beta em doentes com hipertensão ou taquicardia.

Existem alguns casos de sobredosagem no homem (incluindo um caso de ingestão acidental por uma criança que tinha apenas 18 meses de idade) em que foram ingeridas doses até 500 mg de cloridrato monohidratado de sibutramina. Foi observada uma frequência cardíaca de 160 batimentos por minuto num doente após a administração de 500 mg de cloridrato monohidratado de sibutramina. Não se registaram complicações em qualquer dos casos e os doentes recuperaram completamente excepto num caso de intoxicação com múltiplos fármacos e álcool (em que o doente morreu possivelmente por aspiração do vómito).

5 PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: medicamento anti-obesidade, código ATC A08A A10.

A sibutramina exerce os seus efeitos terapêuticos predominantemente através dos seus metabolitos activos amina secundários e primários (metabolito 1 e metabolito 2) os quais são inibidores da recaptação da noradrenalina, serotonina (5-hidroxitriptamina; 5-HT) e dopamina. No tecido cerebral humano, o metabolito 1 e o metabolito 2 são ≈ 3 vezes mais potentes como inibidores *in vitro* da recaptação da noradrenalina e da serotonina do que da recaptação da dopamina. As amostras de plasma colhidas em voluntários tratados com sibutramina induziram uma inibição significativa tanto da recaptação da noradrenalina (73%) como da recaptação da serotonina (54%) sem inibir significativamente a recaptação da dopamina (16%). A sibutramina e os seus metabolitos não são agentes libertadores das monoaminas nem inibidores da monoaminoxidase. Não possuem afinidade para um grande número de receptores dos neurotransmissores, incluindo os receptores serotoninérgicos (5-HT₁, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}), adrenérgicos (β_1 , β_2 , β_3 , α_1 , α_2), dopaminérgicos (D_{1-like}, D_{2-like}), muscarínicos, histaminérgicos (H₁), benzodiazepínicos e NMDA.

Em modelos animais em que foram utilizados ratos magros em fase de crescimento e obesos, foi comprovado que a sibutramina provoca uma redução do ganho ponderal. Pensa-se que esta redução resulta do seu impacto sobre a ingestão de alimentos, i.e. de um aumento da saciedade, embora a potenciação da termogénese contribua igualmente para a perda de peso. Foi demonstrado que estes efeitos são mediados pela inibição da recaptação da serotonina e noradrenalina.

Em ensaios clínicos realizados no homem, <Nome de fantasia> demonstrou induzir perda ponderal por aumento da saciedade. Dispõe-se igualmente de dados comprovativos do efeito termogénico de <Nome de fantasia> na atenuação do declínio adaptativo da taxa metabólica em repouso no decurso da perda de peso. A redução ponderal induzida por <Nome de fantasia> é acompanhada de alterações benéficas dos níveis lipídicos e controlo da glicémia em doentes com dislipidémia e diabetes tipo 2, respectivamente.

Em doentes obesos com diabetes mellitus tipo 2 a perda de peso foi associada a uma redução de 0,6% de HbA1c. Da mesma forma, em doentes obesos com dislipidémia, a perda de peso foi associada a um aumento de 12-22% de HDL-colesterol e a uma redução média de 9-21% de triglicéridos

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A sibutramina é bem absorvida e sofre um extenso metabolismo de primeira passagem. Os níveis plasmáticos ($C_{\max}$) foram atingidos 1,2 horas após uma dose oral única de 20 mg de cloridrato monohidratado de sibutramina. A semi-vida do composto original é de 1,1 horas. Os metabolitos 1 e 2 farmacologicamente activos atingem a $C_{\max}$ em três horas, registando-se semi-vidas de eliminação de 14 e 16 horas, respectivamente. Foi demonstrada uma cinética linear nos intervalos de dosagens de 10 a 30 mg, não se observando alterações relacionadas com a dose em termos das semi-vidas de eliminação, mas registando-se aumentos das concentrações plasmáticas proporcionais às doses administradas. Após a administração de doses repetidas, são atingidas concentrações em estado de equilíbrio dos metabolitos 1 e 2 decorridos 4 dias, com uma acumulação aproximadamente dupla. A farmacocinética de sibutramina e dos seus metabolitos em indivíduos obesos é semelhante à dos indivíduos com peso corporal normal. Os dados relativamente limitados disponíveis até à data não revelam sinais de diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de ambos os sexos. O perfil farmacocinético observado em indivíduos idosos saudáveis (média etária 70 anos) foi semelhante ao registado em indivíduos jovens saudáveis. Em indivíduos com insuficiência hepática moderada, a biodisponibilidade dos metabolitos activos foi 24% superior após uma dose única de sibutramina. A ligação às proteínas plasmáticas da sibutramina e dos seus metabolitos 1 e 2 corresponde a cerca de 97%, 94% e 94%, respectivamente. O metabolismo hepático constitui a principal via de eliminação da sibutramina e dos seus metabolitos activos 1 e 2. Os restantes metabolitos (inactivos) são excretados principalmente na urina, com uma relação urina : fezes de 10 : 1.

Os estudos *in vitro* realizados em microsomas hepáticos indicaram que a CYP3A4 é a principal isoenzima do citocromo P450 responsável pelo metabolismo da sibutramina. Os dados *in vitro* não revelam a existência de uma afinidade para a CYP2D6, uma enzima de capacidade reduzida envolvida nas interacções farmacocinéticas com vários fármacos. Estudos adicionais *in vitro* têm demonstrado que a sibutramina não exerce um efeito significativo sobre a actividade das principais isoenzimas P450, incluindo a CYP3A4. Foi comprovado que as CYP450s envolvidas no metabolismo subsequente do metabolito 2 (*in vitro*) são a CYP3A4 e a CYP2C9. Embora não existam presentemente dados comprovativos, é provável que a CYP3A4 esteja igualmente envolvida no metabolismo subsequente do metabolito 1.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A toxicidade da sibutramina após a administração de doses únicas em animais de experimentação resultou geralmente de efeitos farmacodinâmicos exagerados. O tratamento durante um prazo mais longo esteve associado a alterações patológicas de natureza apenas ligeira e a resultados secundários ou relacionados com as espécies. Conclui-se, portanto, ser improvável que estas suscitem preocupações se a sibutramina for utilizada de acordo com as recomendações clínicas. Realizaram-se

estudos de reprodução no rato e no coelho. Um estudo efectuado no coelho revelou uma incidência ligeiramente superior de malformações cardiovasculares fetais nos grupos de tratamento do que no grupo de controlo, enquanto que noutro estudo foi demonstrada uma incidência inferior à dos controlos. Além disso, neste último estudo, mas não no primeiro, o grupo de tratamento apresentou um número ligeiramente superior de fetos com duas malformações *minor* (uma pequena ligação ossificada em forma de rosca entre os ossos da maxila e os malares, e diferenças muito ligeiras no espaçamento das raízes de algumas pequenas artérias do arco aórtico). Desconhece-se qual a relevância destes resultados para o homem. Não foi investigado o uso de sibutramina na gravidez humana. Os ensaios de toxicidade genética de grande extensão não revelaram quaisquer sinais de mutagenicidade induzida pela sibutramina. Os estudos em roedores demonstraram que a sibutramina não possui potencial carcinogénico relevante para o homem.

6 INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Completar conforme adequado

6.2 Incompatibilidades

Completar conforme adequado

6.3 Prazo de validade

Completar conforme adequado

6.4 Precauções especiais de conservação

Completar conforme adequado

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Completar conforme adequado

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Completar conforme adequado

7 TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Completar conforme adequado

8 NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Completar conforme adequado

9 DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Completar conforme adequado

10 DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Completar conforme adequado