

BIOMAG

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Cápsulas duras

10 mg e 15 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

BIOMAG

cloridrato de sibutramina monoidratado

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

Cápsulas duras de 10 mg e 15 mg: embalagens com 30 ou 60 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura de Biomag contém:

cloridrato de sibutramina monoidratado10 mg
(equivalente 8,4 mg de sibutramina)

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício e estearato de magnésio, amarelo de quinolina, azul brilhante, vermelho allura 129, dióxido de titânio e gelatina.

Cada cápsula dura de Biomag contém:

cloridrato de sibutramina monoidratado15 mg
(equivalente a 12,6 mg de sibutramina)

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício e estearato de magnésio, azul brilhante, vermelho allura 129, dióxido de titânio e gelatina.

Alerta: Ler atentamente a bula para informações detalhadas.

Esse medicamento é contraindicado em pacientes com índice de massa corpórea (IMC) menor que 30 kg/m².

Esse medicamento é contraindicado em pacientes com histórico de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, doença arterial obstrutiva periférica, arritmia ou doença cerebrovascular e pacientes com histórico de diabetes mellitus tipo 2 com pelo menos um outro fator de risco, mas sem histórico de doença de artérias coronarianas, doença cerebrovascular, ou doença vascular periférica preexistente.

Em um estudo conduzido após aprovação do produto, com 10.744 pacientes com sobrepeso ou obesos, 55 anos de idade ou mais, com alto risco cardiovascular, tratados com sibutramina, observou-se aumento de 16% no risco de infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, parada cardíaca ou morte cardiovascular comparados com placebo (taxa de risco de 1,162 [IC95% 1,029, 1,311; p=0,015]).

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Biomag é indicado como terapia adjuvante como parte de um programa de gerenciamento de peso para pacientes obesos com um índice de massa corpórea (IMC) maior ou igual a 30 kg/m².

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo com duração de dois anos, avaliou-se a manutenção do peso em 605 pacientes com um IMC de 30 - 45 kg/m², os quais receberam dieta com redução de calorias, aconselhamento de exercícios físicos e modificação comportamental. Durante seis meses, em fase aberta, quando todos os pacientes receberam diariamente 10 mg de sibutramina, 94% dos pacientes conseguiram perda de peso $\geq$ 5%. A média de perda de peso foi 11,9 kg. Pacientes que conseguiram perda de peso $\geq$ 5% durante esta fase, foram randomizados para uma fase adicional de 18 meses de estudo duplo-cego e placebo-controlado. Durante esta fase, os médicos tiveram a opção de aumentar a dose de sibutramina ou placebo para 15 mg ou 20 mg se ocorresse a recuperação do peso.

Após 2 anos de tratamento, 69% dos pacientes tratados com sibutramina (comparados a 42% com placebo) mantiveram pelo menos 5% de redução de peso, enquanto 46% dos pacientes tratados (comparados a 20% com placebo) mantiveram pelo menos 10% de redução de peso. Também após 2 anos, cerca de 43% dos pacientes tratados com sibutramina mantiveram 80% ou mais de sua perda de peso original (i.e., sua perda de peso em 6 meses) comparado a 16% com placebo. A perda de peso média foi de 11 kg para pacientes com sibutramina e 6 kg para pacientes com placebo.

W Philip T James, et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. LANCET 2000; 356: 2119-25.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O cloridrato de sibutramina monoidratado é administrado via oral para o tratamento da obesidade (E66), sendo identificado quimicamente como uma mistura racêmica dos enantiômeros (+) e (-) do cloridrato de 1-(4-clorofenil)-N,N-dimetil- α -(2-metilpropil)-ciclobutanometanamina monoidratado. Sua fórmula empírica é $C_{17}H_{29}Cl_2NO$. Seu peso molecular é 334,33. É um pó cristalino, branco a branco leitoso, com solubilidade 2,9 mg/ml em água com pH 5,2. Seu coeficiente de separação em octanol-água é de 30,9 em pH 5,0.

Mecanismo de ação

A sibutramina exerce seus efeitos terapêuticos através da inibição da recaptação da noradrenalina, serotonina e dopamina. A sibutramina e seus principais metabólitos farmacologicamente ativos (M_1 e M_2) não agem através da liberação de monoaminas.

Farmacodinâmica

A sibutramina exerce suas ações farmacológicas predominantemente através de seus metabólitos amino secundário (M_1) e primário (M_2), que são inibidores da recaptação de noradrenalina, serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) e dopamina.

O composto de origem, a sibutramina, é um potente inibidor da recaptação de serotonina. Em tecido cerebral humano, M_1 e M_2 inibem também a recaptação de dopamina *in vitro*, mas com uma potência três vezes mais baixa do que a inibição da recaptação de serotonina ou noradrenalina. Amostras plasmáticas obtidas de voluntários tratados com sibutramina causaram inibição significativa tanto da recaptação de noradrenalina (73%) quanto da recaptação de serotonina (54%), mas sem inibição significativa da recaptação da dopamina (16%).

A sibutramina e seus metabólitos (M_1 e M_2) não são agentes liberadores de monoaminas e também não são IMAOs. Eles não apresentam afinidade para um grande número de receptores de 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 e α_2), dopaminérgicos (D_1 e D_2), muscarínicos, histaminérgicos (H_1), benzodiazepínicos e glutamato (NMDA). Em modelos experimentais em animais utilizando ratos magros em crescimento e obesos, a sibutramina produziu uma redução no ganho de peso corporal. Acredita-se que isto tenha resultado de um impacto sobre a ingestão de alimentos, isto é, do aumento da saciedade, mas a termogênese aumentada também contribuiu para a perda de peso. Demonstrou-se que estes efeitos foram mediados pela inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina.

Farmacocinética

A sibutramina é bem absorvida e sofre extenso metabolismo de primeira passagem. Os níveis plasmáticos máximos (C_{max}) foram obtidos 1,2 horas após uma única dose oral de 20 mg de cloridrato de sibutramina monoidratado, e a meia-vida do composto principal é de 1,1 horas.

Os metabólitos farmacologicamente ativos M_1 e M_2 atingem C_{max} em 3 horas, com meia-vida de eliminação de 14 e 16 horas, respectivamente.

Foi demonstrada uma cinética linear nas doses entre 10 a 30 mg, sem qualquer alteração dose-dependente na meia-vida de eliminação, mas com um aumento nas concentrações plasmáticas proporcional à dose. Sob doses repetidas, as concentrações no estado de equilíbrio dos metabólitos M_1 e M_2 são alcançadas dentro de quatro dias, com um acúmulo de aproximadamente o dobro.

A farmacocinética da sibutramina e seus metabólitos em indivíduos obesos é semelhante àquela observada em indivíduos de peso normal.

O índice de ligação às proteínas plasmáticas da sibutramina e seus metabólitos M_1 e M_2 é de 97%, 94% e 94%, respectivamente. O metabolismo hepático é a principal via de eliminação da sibutramina e de seus metabólitos ativos M_1 e M_2 .

Outros metabólitos (inativos) M_5 e M_6 são excretados principalmente através da urina, com urina: fezes de 10:1.

Estudos com microsossomos hepáticos *in vitro* mostraram que o CYP3A4 é a principal isoenzima do sistema citocromo P450 responsável pelo metabolismo da sibutramina. *In vitro* não houve indicação de uma afinidade com CYP2D6, que possui uma baixa capacidade enzimática, estando envolvido em interações farmacocinéticas com várias substâncias. Outros estudos *in vitro* mostraram que a sibutramina não apresenta efeito significativo sobre a atividade das principais isoenzimas P450, incluindo CYP3A4. Foi demonstrado que as enzimas do citocromo P450 envolvidas no posterior metabolismo do metabólito 2 (*in vitro*) são CYP3A4 e CYP2C9. Embora não existam dados até o momento, é provável que o CYP3A4 também esteja envolvido no posterior metabolismo do metabólito M_1 .

4. CONTRAINDICAÇÕES

Biomag é contraindicado para uso por:

- Pacientes com histórico de *diabetes mellitus* tipo 2 com pelo menos 1 outro fator de risco, isto é, hipertensão controlada por medicação, dislipidemia, prática atual do tabagismo ou nefropatia diabética com evidência de microalbuminúria;
- Pacientes com história de doença arterial coronariana (angina, história de infarto do miocárdio), insuficiência cardíaca congestiva, taquicardia, doença arterial obstrutiva periférica, arritmia ou doença cerebrovascular (acidente vascular cerebral ou ataque isquêmico transitório - TIA);
- Pacientes com hipertensão controlada inadequadamente ($> 145/90$ mmHg) (ver “5. Advertências e Precauções”);
- Pacientes com história ou presença de transtornos alimentares, como bulimia e anorexia;
- Pacientes recebendo outros medicamentos de ação central para a redução de peso ou tratamento de transtornos psiquiátricos;
- Pacientes recebendo inibidores da monoaminooxidase. É recomendado um intervalo de pelo menos duas semanas após a interrupção dos IMAOs antes de iniciar o tratamento com sibutramina (ver “6. Interações Medicamentosas”);
- Biomag é contraindicado a pacientes com índice de massa corpórea (IMC) menor que 30 kg/m^2 .

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipersensibilidade à sibutramina ou a qualquer outro componente da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por crianças, adolescentes e idosos acima de 65 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pressão arterial e frequência cardíaca: a sibutramina aumenta substancialmente a pressão arterial e/ou frequência cardíaca em alguns pacientes. A monitorização da pressão arterial e frequência cardíaca é necessária durante o tratamento com sibutramina.

Nos primeiros 3 meses de tratamento, a pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser verificadas a cada 2 semanas. Entre 4 e 6 meses estes parâmetros devem ser verificados uma vez por mês e em seguida, periodicamente, a intervalos máximos de 3 meses. O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que tenham um aumento, após duas medições consecutivas, da frequência cardíaca de repouso de ≥ 10 bpm ou pressão arterial sistólica/diastólica de ≥ 10 mmHg. Em pacientes hipertensos bem controlados, se a pressão arterial exceder a $145/90$ mmHg em duas leituras consecutivas, o tratamento deve ser descontinuado (ver “9. Reações Adversas”). Em pacientes com a síndrome da apneia do sono, cuidados especiais devem ser tomados na monitorização da pressão arterial.

Glaucoma: a sibutramina deve ser utilizada com cautela por pacientes com glaucoma.

Hipertensão pulmonar: embora a sibutramina não tenha sido associada à hipertensão pulmonar, determinados agentes redutores de peso de ação central que causam a liberação de serotonina nas terminações nervosas (mecanismo de ação diferente da sibutramina) foram associados à hipertensão pulmonar.

Distúrbios psiquiátricos: casos de psicose, mania, ideação suicida e suicídio foram relatados em pacientes tomando sibutramina. Se estes eventos ocorrerem, o tratamento com sibutramina deve ser descontinuado.

Casos de depressão foram relatados em pacientes tomando sibutramina. Se este evento ocorrer durante o tratamento com sibutramina, a descontinuação deve ser considerada.

Epilepsia: Biomag deve ser utilizado com cautela por pacientes com epilepsia.

Disfunção Renal: a sibutramina deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. A sibutramina não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência renal grave, incluindo pacientes com insuficiência renal em estágio avançado e que realizam diálise (ver “3. Características farmacológicas/Farmacocinética”).

Disfunção hepática: Biomag deve ser usado com cautela em pacientes com disfunção hepática leve a moderada. A sibutramina não deve ser usada em pacientes com disfunção hepática grave.

Distúrbios hemorrágicos: em comum com outros agentes que inibem a recaptação de serotonina (por exemplo, sertralina e fluoxetina), existe um risco potencial no aumento de hemorragias em pacientes tomando sibutramina.

A sibutramina deve ser usada com cautela em pacientes com predisposição a hemorragias e aqueles que tomam concomitantemente medicamentos conhecidos por afetar a hemostasia e função plaquetária.

Interferência com o desempenho motor e cognitivo: embora a sibutramina não afete o desempenho psicomotor e cognitivo em voluntários saudáveis, qualquer medicamento de ação no SNC pode prejudicar julgamentos, pensamentos ou habilidade motora.

Outras: causas orgânicas de obesidade (como por exemplo, hipotireoidismo não tratado) devem ser excluídas antes da prescrição de Biomag.

Abuso: embora os dados clínicos disponíveis não tenham evidenciado abuso com a sibutramina, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente quanto a antecedentes de abuso de drogas e observados quanto a sinais de uso inadequado ou abuso.

Cuidados e advertências para populações especiais

Sexo: os dados disponíveis até o momento são relativamente limitados e não fornecem evidências de uma diferença clinicamente relevante na farmacocinética em homens e mulheres.

Pacientes idosos: embora o perfil farmacocinético observado em indivíduos idosos saudáveis (idades entre 61 a 77 anos) não mostre diferenças que possam ser de relevância clínica em comparação ao observado em indivíduos saudáveis mais jovens, Biomag é contraindicado em pacientes com idade superior a 65 anos (ver “4. Contraindicações”).

Insuficiência renal: estudou-se a distribuição dos metabólitos de sibutramina M_1 , M_2 , M_5 e M_6 em pacientes com diferentes graus de insuficiência renal. Este procedimento não foi realizado para a sibutramina.

A área sob a curva (ASC) dos metabólitos ativos M_1 e M_2 , em geral, não foi afetada pela presença de disfunção renal. Em pacientes com insuficiência renal avançada que realizam diálise, a ASC do metabólito M_2 era metade da apresentada por pacientes normais ($CL_{cr} \geq 80$ ml/min). A ASC dos metabólitos inativos M_5 e M_6 aumentou 2 a 3 vezes na presença de disfunção moderada ($30 \text{ ml/min} \leq CL_{cr} \leq 60 \text{ ml/min}$), 8 a 11 vezes em pacientes com disfunção grave ($CL_{cr} \leq 30 \text{ ml/min}$) e 22 a 33 vezes em pacientes com disfunção renal em estágio avançado e que realizam diálise, quando comparados com indivíduos saudáveis. Aproximadamente 1% da dose oral é encontrada no dialisado, associado aos metabólitos M_5 e M_6 durante o processo de hemodiálise. Os metabólitos M_1 e M_2 não são encontrados no dialisado.

A sibutramina deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. A sibutramina não deve ser usada em pacientes com insuficiência renal grave, incluindo pacientes em estágio avançado e que realizam diálise.

Insuficiência hepática: em indivíduos com insuficiência hepática moderada, a biodisponibilidade dos metabólitos ativos foi 24% mais elevada após dose única de sibutramina.

A sibutramina deve ser utilizada com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. A sibutramina não deve ser usada em pacientes com insuficiência hepática grave.

Uso em crianças: a sibutramina não deve ser usada em crianças e adolescentes (ver “4. Contraindicações”).

Uso durante a gravidez e lactação

Embora os estudos em animais tenham mostrado que a sibutramina não é teratogênica, a segurança do seu uso durante a gestação humana não foi estabelecida e, por esta razão, o emprego de Biomag durante a gestação não é recomendado. Mulheres com potencial para engravidar devem empregar medidas de contracepção adequadas durante o tratamento com Biomag. As pacientes devem ser advertidas a notificar o médico se engravidarem ou se pretenderem engravidar durante o tratamento.

Categoria de risco na gravidez: C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Período de amamentação

Não é conhecido se a sibutramina ou seus metabólitos são excretados no leite materno, portanto, o emprego de Biomag durante a lactação não é recomendado. A paciente deverá notificar seu médico se estiver amamentando.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Este medicamento pode causar doping.

Estudo SCOUT

SCOUT foi um estudo randomizado, duplo cego, controlado por placebo, com fase cega inicial pré-randomização (período introdutório ou de lead in). O estudo foi conduzido após a aprovação da sibutramina, como um compromisso assumido frente às autoridades regulatórias europeias.

No estudo foram incluídos 10.744 pacientes (dos quais foram randomizados 9.805) com sobrepeso ou obesos, 55 anos de idade ou mais, com alto risco de eventos cardiovasculares (sendo a maioria contraindicados a receber o tratamento com sibutramina). No estudo, pacientes com alto risco cardiovascular foram tratados com sibutramina apesar da perda de peso inadequada, o que é inconsistente com as instruções de uso.

Os pacientes incluídos no estudo foram agrupados em 1 de 3 grupos de risco cardiovascular segundo as seguintes definições:

- “**Diabetes Mellitus (DM) Apenas**” - participantes com histórico de DM Tipo 2 com pelo menos 1 outro fator de risco (i.e., hipertensão controlada por medicação, dislipidemia, prática atual do tabagismo, nefropatia diabética com evidência de microalbuminúria), mas sem histórico de doença de artérias coronarianas, doença cerebrovascular, ou doença vascular periférica preexistente;
- “**CV Apenas**” - participantes com um histórico de doença de artérias coronarianas, doença cerebrovascular, ou doença oclusiva arterial periférica preexistentes, mas sem histórico de *diabetes mellitus* tipo 2 com pelo menos um outro fator de risco;
- “**CV + DM**” - participantes com um histórico preexistente de doença de artérias coronarianas, doença cerebrovascular, ou doença arterial oclusiva periférica, e histórico de *diabetes mellitus* tipo 2 com pelo menos um outro fator de risco.

Nos indivíduos tratados com sibutramina, observou-se aumento de 16% no risco de infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, parada cardíaca ou morte cardiovascular (561/4906, 11,4%), comparados com indivíduos tratados com placebo (490/4898, 10,0%) (taxa de risco 1,162 [IC 95% 1,029, 1,311]; p=0,015). Não houve diferença significativa na incidência de morte CV ou mortalidade por todas as outras causas entre os grupos de tratamento.

Os resultados de segurança do estudo SCOUT estão disponíveis na seguinte referência bibliográfica: *Data Information Package For: Sibutramine Cardiovascular OUTcomes (SCOUT) Study*.

Orientar seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas no início do tratamento e ao aumentar a dose, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

Atenção: Contém lactose monoidratada. Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, amarelo de quinolina, azul brilhante e vermelho allura 129 que podem, eventualmente, causar reações alérgicas. (Biomag 10 mg)

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, azul brilhante e vermelho allura 129 que podem, eventualmente, causar reações alérgicas. (Biomag 15 mg)

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Substâncias de ação sobre o SNC: o uso de Biomag é contraindicado em pacientes que usam concomitantemente outras drogas de ação no SNC para redução de peso ou tratamento de distúrbios psiquiátricos (ver “4. Contraindicações”).

Inibidores da monoaminoxidase (IMAOs): o uso concomitante de Biomag com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs) é contraindicado. Deve haver um intervalo mínimo de 2 semanas após interrupção dos IMAOs antes de iniciar o tratamento com sibutramina (ver “4. Contraindicações”).

Síndrome serotoninérgica: o uso simultâneo de várias drogas que aumentam os níveis de serotonina no cérebro, pode originar a síndrome de serotonina. A síndrome de serotonina ocorre raramente em casos com utilização simultânea de um inibidor seletivo de recaptação de serotonina (ISRS) com certas drogas indicadas para o tratamento de migrânea, com certos opioides ou em casos de uso simultâneo de dois ISRS.

Como a sibutramina inibe a recaptação de serotonina, não deve ser usada concomitantemente com outras drogas que também aumentem os níveis de serotonina no cérebro.

Substâncias que podem aumentar a pressão arterial e/ou a frequência cardíaca: o uso concomitante de sibutramina e outros agentes que podem aumentar a pressão arterial e/ou a frequência cardíaca não foi sistematicamente avaliado. Esses agentes incluem determinados medicamentos descongestionantes, antitussígenos, antigripais e antialérgicos que contêm substâncias como a efedrina ou pseudoefedrina. Deve-se ter cautela quando prescrever Biomag a pacientes que utilizam esses medicamentos.

Substâncias inibidoras do metabolismo do citocromo P450 (3A4): a administração concomitante de inibidores enzimáticos tais como o cetoconazol, a eritromicina e a cimetidina podem aumentar as concentrações plasmáticas da sibutramina. Recomenda-se cautela na administração concomitante da sibutramina com outros inibidores enzimáticos CYP3A4.

Álcool: a administração concomitante de dose única de sibutramina com álcool não resultou em interações com alterações adicionais do desempenho psicomotor ou funções cognitivas. Entretanto, o uso concomitante de álcool com Biomag não é recomendado.

Contraceptivos orais: a sibutramina não afeta a eficácia dos contraceptivos orais.

Alterações laboratoriais: aumentos reversíveis das enzimas hepáticas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Biomag 10 mg: cápsulas duras com tampa de cor azul e corpo amarelo, contendo pó de cor branca.

Biomag 15 mg: cápsulas duras com tampa de cor azul e corpo branco, contendo pó de cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose inicial recomendada é de 1 cápsula de 10 mg por dia, administrada por via oral, pela manhã, com ou sem alimentação, engolida por inteiro com líquido (um copo de água).

Se o paciente não perder pelo menos 2 kg nas primeiras 4 semanas de tratamento, deve-se considerar a reavaliação do tratamento, que pode incluir um aumento da dose para 15 mg ou a descontinuação da sibutramina.

O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que não responderem a terapia de perda de peso após 4 semanas de tratamento com dose diária de 15 mg (definido como menos que 2 kg).

No caso de titulação da dose, deve-se levar em consideração os índices de variação da frequência cardíaca e da pressão arterial (ver “5. Advertências e Precauções”).

Doses acima de 15 mg ao dia não são recomendadas.

A sibutramina deve ser somente administrada por período de até 2 anos.

O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que não atingirem a perda de peso adequada, por exemplo, aqueles cuja a perda de peso se estabiliza em menos de 5% do peso inicial ou cuja a perda de peso após 3 meses do início da terapia for menos que 5% do peso inicial.

O tratamento deve ser descontinuado em pacientes que readquirirem 3 kg ou mais após a perda de peso adquirida anteriormente.

Em pacientes com condições de comorbidade associada, é recomendado que o tratamento com sibutramina somente seja mantido se a indução da perda de peso estiver associada com outros benefícios clínicos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações durante estudos clínicos

A maior parte dos eventos adversos relatados ocorreu no início do tratamento com sibutramina (durante as primeiras quatro semanas). Sua gravidade e frequência diminuíram no decorrer do tempo. Os efeitos, em geral, não foram graves, não levaram a descontinuação do tratamento e foram reversíveis. Os eventos adversos observados nos estudos clínicos de fase II/III conduzidos com sibutramina são relacionados a seguir (muito comuns > 1/10; comuns > 1/100 e ≤ 1/10):

- **Reações muito comuns (> 1/10):** constipação, boca seca e insônia.

- **Reações comuns (> 1/100 e ≤ 1/10):** taquicardia, palpitações, aumento da pressão arterial/hipertensão, vasodilatação (ondas de calor), náuseas, piora da hemorroida, delírios/tonturas, parestesia, cefaleia, ansiedade, sudorese e alterações do paladar.

Aumento da pressão arterial e frequência cardíaca em estudos clínicos pré-comercialização

Foram observados um aumento médio da pressão arterial sistólica e diastólica de repouso na variação entre 2 a 3 mmHg e aumento médio na frequência cardíaca de 3 a 7 batimentos por minuto. Aumento superior da pressão arterial e da frequência cardíaca foi observado em alguns pacientes.

Aumentos clinicamente relevantes na pressão sanguínea e frequência cardíaca tendem a ocorrer no início do tratamento (nas primeiras 4 a 12 semanas). A terapia deve ser descontinuada nestes casos (ver “5. Advertências e Precauções”).

Reações observadas nos estudos de fase IV ou na farmacovigilância pós-comercialização

Os eventos adversos clinicamente relevantes observados nos estudos clínicos e de obesidade durante o período pós-comercialização são listados abaixo:

- **Sistema hematológico e linfático:** trombocitopenia.
- **Sistema imunológico:** foram relatadas reações de hipersensibilidade alérgica variando desde leves erupções cutâneas e urticária até angioedema e anafilaxia.
- **Transtornos psiquiátricos:** foram relatados casos de psicose, mania, ideias suicidas e suicídio em pacientes tratados com sibutramina. Se algum destes eventos ocorrer com o tratamento de sibutramina, o medicamento deverá ser descontinuado. Casos de depressão foram observados em pacientes tratados com sibutramina. Se este evento ocorrer durante o tratamento com sibutramina, deve-se considerar a descontinuação do tratamento.
- **Sistema nervoso:** convulsões e alteração transitória de memória recente.
- **Distúrbios oculares:** turvação visual.
- **Distúrbios cardíacos:** fibrilação atrial.
- **Sistema gastrointestinal:** diarreia e vômitos.
- **Pele e tecido subcutâneo:** alopecia, erupções cutâneas e urticária.
- **Rins/alterações urinárias:** retenção urinária e nefrite intersticial aguda.
- **Sistema reprodutor:** ejaculação anormal (orgasmo), impotência, distúrbios do ciclo menstrual, metrorragia.
- **Alterações Laboratoriais:** aumentos reversíveis das enzimas hepáticas.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A experiência de superdosagem com sibutramina é limitada.

Os efeitos adversos comumente associados à superdosagem são taquicardia, hipertensão, cefaleia e tontura.

O tratamento deve consistir no emprego de medidas gerais para o manejo da superdosagem: monitorização respiratória (caso haja necessidade), monitorização cardíaca e dos sinais vitais, além das medidas gerais de suporte.

Os estudos realizados em pacientes com insuficiência renal em estágio avançado e que realizam diálise demonstraram que a hemodiálise não altera significativamente a quantidade eliminada de metabólitos da sibutramina.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

III- DIZERES LEGAIS

Registro 1.0573.0371

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar

São Paulo - SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

Produzido por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Guarulhos - SP ou Cabo de Santo Agostinho - PE

VENDA SOB PRESCRIÇÃO
O ABUSO DESTES MEDICAMENTOS PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA.



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
27/06/2014	0504914/14-8	(10457) – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Inclusão Inicial de Texto de Bula, conforme RDC 47/2009 e Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula.	VP/ VPS	Cápsulas duras 10 mg e 15 mg
23/11/2015	NA	(10756) - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Esta submissão é para adequação do medicamento à RDC 58/14, com a inclusão da frase da intercambialidade.	VP/ VPS	Cápsulas duras 10 mg e 15 mg
12/01/2017	-	10450 – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?/ 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Cápsulas duras 10 mg e 15 mg
08/08/2017	1656742/17-1	10450 – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	-	-	-	-	I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO Apresentação	VP/ VPS	Cápsulas duras 10 mg e 15 mg
03/09/2020	2987591/20-9	10450 – Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	26/08/2020	2872443/20-7	11018 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de embalagem primária do medicamento		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsulas duras 10 mg e 15 mg

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/04/2021	1354509/21-4	10450 – Notificação de alteração de texto de bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Cápsulas duras 10 mg e 15 mg
26/03/2024	0372284/24-8	10450 – Notificação de alteração de texto de bula – publicação no bulário RDC 60/12	07/03/2024	0279308/24-3	11024 - RDC 73/2016 - SIMILAR - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional		III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsulas duras 10 mg e 15 mg
27/05/2025	-	10450 – Notificação de alteração de texto de bula – publicação no bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP I-IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5.ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III-DIZERES LEGAIS VPS I-IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsulas duras 10 mg e 15 mg