

cloridrato de sibutramina monoidratado



FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES

Cápsula - Embalagens contendo 10 ou 30 cápsulas de 10 mg ou 15 mg. USO ADULTO - USO ORAL

COMPOSIÇÕES

Cada **cápsula** de 10 mg contém: cloridrato de sibutramina monoidratado 10 mg equivalente a 8,37 mg de sibutramina. (excipiente: celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e lactose monoidratada).

Cada **cápsula** de 15 mg contém: cloridrato de sibutramina monoidratado 15 mg equivalente a 12,55 mg de sibutramina. (excipiente: celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio e lactose monoidratada).

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

• **Ação esperada do medicamento:** cloridrato de sibutramina monoidratado é um medicamento de uso oral para o tratamento da obesidade (excesso de peso) que leva à perda de peso, através de um duplo mecanismo: redução da ingestão de alimentos pelo aumento da saciedade e diminuição da fome; e prevenção do declínio do gasto energético que segue a perda de peso.

O cloridrato de sibutramina monoidratado deve ser usado como parte de um programa de perda de peso, supervisionado pelo seu médico, e que deve incluir uma dieta com redução de calorias e atividade física apropriada.

Cada pessoa responde diferentemente ao tratamento com cloridrato de sibutramina monoidratado, quando usado como parte de um programa de perda de peso. Seu médico deverá ser notificado no caso de variações das respostas iniciais esperadas, para que ele possa reavaliar sua situação. Seu médico pode, por exemplo, indicar um aumento ou uma redução na dosagem de cloridrato de sibutramina monoidratado.

• **Cuidados de armazenamento:** o produto deve ser guardado dentro da embalagem original em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) e protegido de umidade.

• **Prazo de validade:** 24 meses a partir da data de fabricação, impressa na embalagem externa do produto. Não utilize o medicamento se o prazo de validade estiver vencido. Pode ser prejudicial à sua saúde.

• **Gravidez e amamentação:** como não foram realizados estudos sobre o uso de cloridrato de sibutramina monoidratado em pacientes grávidas ou amamentando, o medicamento não deve ser usado durante a gravidez e a amamentação. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informe ao seu médico se estiver amamentando.

• **Cuidados de administração:** cloridrato de sibutramina monoidratado deve ser utilizado apenas sob orientação médica. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. As cápsulas devem ser ingeridas pela manhã, com um pouco de líquido, antes ou após a alimentação.

• **Interrupção do tratamento:** não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

• **Reações adversas:** cloridrato de sibutramina monoidratado geralmente é bem tolerado, mas alguns pacientes podem apresentar dor de cabeça, insônia, delírio, parestesia, náuseas, taquicardia, hipertensão, palpitações, vasodilatação, piora da hemorrida, constipação, sede, edema generalizado, edema periférico, sudorese, alterações do paladar, secura da boca. Informe seu médico o

aparecimento de reações desagradáveis. No caso de reações alérgicas, interrompa o tratamento com cloridrato de sibutramina monoidratado e informe prontamente o ocorrido ao seu médico.

"TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS."

• **Ingestão concomitante com outras substâncias:** não é recomendado o uso de bebidas alcoólicas juntamente com cloridrato de sibutramina monoidratado.

Não é recomendado o uso concomitante de cloridrato de sibutramina monoidratado com inibidores da monoaminoxidase (IMAOs), medicamentos de ação central, inibidores da recaptação da serotonina, medicamentos para enxaqueca, descongestionantes, antitussígenos, antigripais e antialérgicos que contenham efedrina ou pseudoefedrina, inibidores do citocromo P450.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início ou durante o tratamento.

• **Contra-indicações:** cloridrato de sibutramina monoidratado é contra-indicado em pessoas alérgicas à sibutramina. Avise o seu médico se você for alérgico à sibutramina ou aos outros componentes da fórmula do medicamento. Avise o seu médico se apresentar alguma reação alérgica durante o tratamento. Informe seu médico, especificamente, se estiver tomando, ou se for tomar medicamentos como, agentes redutores do peso, descongestionantes nasais, antidepressivos, antitussígenos, medicamentos para enxaqueca ou outros medicamentos que não precisam de receita médica para serem adquiridos. Informe seu médico caso exista história de anorexia nervosa, bulimia nervosa ou outras disorders na alimentação, e conhecimento, intenção ou suspeita de gravidez e amamentação, para receber uma orientação cuidadosa. Informe seu médico sobre a presença de pressão alta, doenças cardíacas presentes ou passadas, epilepsia ou crises convulsivas prévias, glaucoma, depressão e outras doenças. Em pessoas sob tratamento com cloridrato de sibutramina monoidratado a pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser controladas periodicamente.

Disfunção renal: 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 severa, incluindo pacientes com insuficiência renal em estágio avançado e que realizem diálise.

Durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Para quaisquer outras informações adicionais sobre cloridrato de sibutramina monoidratado ou perda de peso, por favor, converse com o seu médico. Se necessário, entre em contato com o Serviço de Informações Medley, gratuitamente pelo telefone 0800-7298000.

"NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE."

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

Descrição

O cloridrato de sibutramina monoidratado é administrado via oral para o tratamento da obesidade, 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 C₁₇H₂₃Cl.NO. 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 (M₁ e M₂) não agem através da liberação de monoaminas.

Farmacodinâmica

A sibutramina exerce suas ações farmacológicas predominantemente através de seus metabólitos amino secundário (M₁) e primário (M₂), 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, M₁ e M₂ 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 (M₁ e M₂) 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 (β₁, β₂, β₃, α₁ e α₂), dopaminérgicos (D₁ e D₂), muscarínicos, histaminérgicos (H₁), 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

Geral

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 M₁ e M₂ 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 M₁ e M₂ 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 M₁ e M₂ é de 97%, 94% e 94%, respectivamente. O metabolismo hepático é a principal via de eliminação da sibutramina e de seus metabólitos ativos M₁ e M₂. Outros metabólitos (inativos) M₃ e M₄ são excretados principalmente através da urina, com uma proporção 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 M₁.

Populações especiais

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

Pacientes idosos: o perfil farmacocinético observado em indivíduos idosos sadios (idade média de 70 anos) foi semelhante aquele observado em indivíduos sadios mais jovens.

Insuficiência renal: estudou-se a distribuição dos metabólitos da sibutramina M₁, M₂, M₃ e M₄ em pacientes com diferentes graus de insuficiência renal. Este procedimento não foi realizado para a sibutramina.

A área sobre a curva (ASC) dos metabólitos ativos M₁ e M₂, em geral, não foi

Sistema	Frequência	Efeitos indesejáveis
Sistema cardiovascular (ver informações abaixo)	Comuns	Taquicardia Palpitações Aumento da pressão arterial / hipertensão Vasodilatação (ondas de calor)
Sistema gastrointestinal	Muito comuns	Constipação
	Comuns	Náuseas Piora da hemorrida
Sistema nervoso central	Muito comuns	Boca seca, Insônia
	Comuns	Delírios, Parestesia, Cefaléia, Ansiedade
Pele	Comuns	Sudorese
Funções sensoriais	Comuns	Alterações do paladar

Hipertensão e aumento da frequência cardíaca em estudos clínicos: foram observados aumentos da pressão arterial sistólica e diastólica de repouso na variação entre 1-3 mmHg, e aumentos da frequência cardíaca de 3-5 batimentos por minuto. Em relação ao placebo, um pequeno número de pacientes apresentou aumentos constantes da pressão arterial e da frequência cardíaca em repouso. Nos estudos controlados com placebo, eventos adversos clinicamente relevantes que foram associados a aumentos da pressão arterial e da frequência cardíaca foram raros no grupo tratado com sibutramina e ocorreram com a mesma incidência daquela observada no grupo tratado com placebo.

Reações observadas nos estudos de Fase IV ou na farmacovigilância pós-comercialização: os eventos adversos observados estão relacionados a seguir, por órgão / sistema:

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: raramente foram relatados casos de depressão, idéias suicidas e suicídio em pacientes tratados com sibutramina. Entretanto, a relação causal não foi estabelecida entre a ocorrência dessas reações e o uso de sibutramina. Se ocorrer depressão durante o tratamento com sibutramina, é necessária uma avaliação do paciente.

Sistema nervoso: convulsões, 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, urticária.

Rins / alterações urinárias: retenção urinária e nefrite intersticial aguda.

afetada pela presença de disfunção renal. Em pacientes com insuficiência renal avançada que realizam diálise, a ASC do metabólito M₂ era metade da apresentada por pacientes normais (CLcr ≥ 80 mL/min). A ASC dos metabólitos inativos M₁ e M₄ aumentou 2 a 3 vezes na presença de disfunção moderada (30 mL/min, CLcr ≤ 60 mL/min), 8 a 11 vezes em pacientes com disfunção grave (CLcr ≤ 30 mL/min) e 22 a 33 vezes em pacientes com disfunção renal em estágio avançado e que realizem diálise, quando comparados com indivíduos sadios. Aproximadamente 1% da dose oral é encontrada no dialisado, associado aos metabólitos M₁ e M₂ durante o processo de hemodíálise. Os metabólitos M₁ e M₂ não são encontrados no dialisado.

A sibutramina não deve ser utilizada 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.

INDICAÇÕES

O cloridrato de sibutramina monoidratado está indicado para o tratamento da obesidade, ou quando a perda de peso está clinicamente indicada; deve ser usado em conjunto com dieta hipocalórica e exercícios, como parte de um programa de gerenciamento de peso, quando somente a dieta e exercírcios comprovam-se ineficientes.

A sibutramina é recomendada para pacientes obesos com um índice de massa corporal inicial (IMC) ≥ 30 kg/m², ou ≥ 27 kg/m² na presença de outros fatores de risco (ex.: hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia).

CONTRA-INDICAÇÕES

- Pacientes com história ou presença de transtornos alimentares;
- Pacientes com hipersensibilidade conhecida à sibutramina ou a qualquer outro componente da fórmula;

- Conhecimento ou suspeita de gravidez e durante a lactação;

- Pacientes recebendo inibidores da monoaminoxidase. É recomendado um intervalo de pelo menos duas semanas após a interrupção dos IMAOs antes de iniciar o tratamento com sibutramina. (ver **Interações Medicamentosas**);

- Pacientes recebendo outros medicamentos supressores do apetite de ação central.

ADVERTÊNCIAS

Pressão arterial e frequência cardíaca: o tratamento com cloridrato de sibutramina monoidratado foi associado a aumentos da frequência cardíaca e/ou da pressão arterial. A pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser medidas antes de iniciar o tratamento com cloridrato de sibutramina monoidratado e devem ser monitoradas em intervalos regulares durante o tratamento.

Para pacientes que apresentarem aumentos significativos constantes da pressão arterial ou da frequência cardíaca durante o tratamento com cloridrato de sibutramina monoidratado, a redução da dose ou descontinuação do tratamento devem ser considerados. O cloridrato de sibutramina monoidratado deve ser administrado com cautela em pacientes com hipertensão não controlada adequadamente.

Doença cardiovascular concomitante: o tratamento com cloridrato de sibutramina monidratado foi associado a aumentos da frequência cardíaca e/ou da pressão arterial. Portanto, o cloridrato de sibutramina monoidratado não deve ser utilizado em pacientes com história de doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, arritmias ou acidente vascular cerebral.

Glaucoma: cloridrato de sibutramina monoidratado deve ser utilizado com cautela em pacientes com glaucoma de ângulo fechado.

Contraindicações

Sistema reprodutor: ejaculação anormal (orgasmo), impotência, distúrbios do ciclo menstrual, metrorragia.

Alterações laboratoriais: aumentos reversíveis das enzimas hepáticas.

POSOLOGIA E ADMINISTRAÇÃO

A dose inicial recomendada é de 1 cápsula de 10 mg por dia, pela manhã, com ou sem alimentação.

Se o paciente não perder pelo menos 2 kg nas primeiras 4 semanas de tratamento, o médico deve considerar a reavaliação do tratamento que pode incluir um aumento da dose para 15 mg ou a descontinuação da sibutramina. No caso de titulação da dose, deve-se levar em consideração os índices de variação da frequência cardíaca e da pressão arterial.

Doses acima de 15 mg ao dia não são recomendadas. O uso da sibutramina demonstrou ser seguro e efetivo por até 24 meses em estudos duplo-cego placebo controlados.

SUPERDOSE

A experiência de superdose com doridrato de sibutramina monoidratado é limitada.

Os efeitos adversos comumente associados a superdose são taquicardia, hipertensão, cefaléia e tontura. O tratamento deve consistir do emprego de medidas gerais para o manejo da superdose: monitorização respiratória, cas o 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 hemodíálise não altera significativamente, a quantidade eliminada de metabólitos de sibutramina.

PACIENTES IDOSOS

Os estudos clínicos com cloridrato de sibutramina monoidratado incluíram apenas um número reduzido de pacientes idosos. De modo geral, a escolha da dose para esses pacientes deve ser cautelosa, considerando a maior frequência de redução da função hepática, renal ou cardíaca, e da comitância de outras doenças e medicamentos nestes pacientes. A farmacocinética de indivíduos idosos é discutida na seção sobre Farmacologia (ver **Farmacocinética**).

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Data de fabricação, prazo de validade e nº do lote: vide cartucho.
Farm. Resp.: Dra. Clarice Mitie Sano Yui - CRF-SP nº 5.115
MS - 1.0181.0516

Fabrica do por:

Abbott Laboratórios do Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, 2400 - Rio de Janeiro - RJ
CNPJ 56.998.701/0012-79 - Indústria Brasileira
Fabricado sob licença de Abbott GmbH & Co. KG
Ludwishafen/Reno - Alemanha



Medley S.A. Indústria Farmacêutica
Rua Macedo Costa, 55 - Campinas - SP
CNPJ 50.929.710/0001-79 - Indústria Brasileira



Serviço de
Informações Medley
0800 7298000
www.medley.com.br