

**SIGRAN**  
**cloridrato de sibutramina monoidratado**

**I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**APRESENTAÇÕES:**

cloridrato de sibutramina monoidratado

Cápsula gelatinosa dura 10 mg: caixa contendo 30 e 60 cápsulas.

Cápsula gelatinosa dura 15 mg: caixa contendo 30 e 60 cápsulas.

**USO ORAL**

**USO ADULTO**

**COMPOSIÇÃO:**

Cada cápsula gelatinosa dura de 10 mg contém:

cloridrato de sibutramina monoidratado\* ..... 10,568 mg

excipiente\*\* q.s.p.....1 cáp.

\* equivalente a 10,0 mg de cloridrato de sibutramina

\*\* (dióxido de silício, estearato de magnésio e lactose monoidratada).

Cada cápsula gelatinosa dura de 15 mg contém:

cloridrato de sibutramina monoidratado\* ..... 15,854 mg

excipiente\*\* q.s.p.....1 cáp.

\* equivalente a 15,0 mg de cloridrato de sibutramina

\*\* (dióxido de silício, estearato de magnésio e lactose monoidratada).

**Alerta: ler atentamente a bula para informações detalhadas;**

**Esse medicamento é contraindicado em pacientes com índice de massa corpórea (IMC) menor que 30 kg/m<sup>2</sup>;**

**Esse medicamento é contraindicado em pacientes com história 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 1 outro fator de risco, mas sem histórico de doença de artérias coronarianas, doença cerebrovascular, ou doença vascular periférica preexistente;**

**Em um estudo conduzido após a 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

SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) é indicado como terapia adjuvante como parte de um programa de gerenciamento de peso para pacientes obesos com um índice de massa corpórea (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os resultados de eficácia do estudo STORM estão disponíveis nas seguintes referências bibliográficas:

W Phillip 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 200; 356: 2119-25.

Estudos Clínicos Selecionados – Duração dois anos (SB 1048 – STORM estudo)

Este estudo foi um estudo de dois anos com o objetivo de avaliar a manutenção do peso em 605 pacientes com um IMC de 30 – 45 kg/m<sup>2</sup>, que 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% do 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) comparados a 16% com placebo. A perda de peso média foi de 11 kg para pacientes com sibutramina e 6 kg para pacientes com placebo.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Descrição:

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- $\alpha$ -(2-metilpropil)-ciclobutanometanamina monoidratado. Sua fórmula empírica é C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>NO. Seu peso molecular é 334,33. É um pó cristalino, branco a branco leitoso, com solubilidade 2,9 mg/mL em água com o 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 da 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-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>), adrenérgicos ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ ,  $\beta_1$  e  $\beta_2$ ), dopaminérgicos (D<sub>1</sub> e D<sub>2</sub>), muscarínicos, histaminérgicos (H<sub>1</sub>), 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 ingestão de alimentos, isto é, do aumento da saciedade, mas a termogênese aumentada também contribui para a perda de peso. Demonstrou-se que estes efeitos foram mediados pela inibição de recaptação da serotonina e noradrenalina.

#### **Farmacocinética:**

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

Os metabólitos farmacologicamente ativos  $M_1$  e  $M_2$  atingem  $C_{m\acute{a}x}$  em 3 horas, com meia-vida de eliminação de 14 e 16 horas, respectivamente.

Foi demonstrada uma cinética linear nas doses de 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 proporção urina: fezes de 10:1.

Estudos com microsomas hepáticos *in vitro* mostraram que o CYP3A4 é a principal isoenzima do sistema citocromo P450 responsável pelo metabolismo da sibutramina. *In*

*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<sub>1</sub>.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) é contraindicado em pacientes com histórico de diabetes *mellitus* 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).

SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) é contraindicado em 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).

SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) é contraindicado em pacientes com hipertensão controlada inadequadamente, > 145/90 mmHg (ver Advertências e Precauções).

SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) é contraindicado em pacientes com idade acima dos 65 anos.

SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) é contraindicado a pacientes com história ou presença de transtornos alimentares, como bulimia e anorexia.

SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida à sibutramina ou a qualquer outro componente da fórmula.

SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) é contraindicado a 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).

SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) é contraindicado a pacientes recebendo outros medicamentos de ação central para a redução de peso ou tratamento de transtornos psiquiátricos.

SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) é contraindicado a pacientes com um índice de massa corpórea (IMC) menor que 30 kg/m<sup>2</sup>.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Pressão Arterial e Frequência Cardíaca:** 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, estes parâmetros devem ser verificados 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  $\geq 10$  bpm ou pressão arterial sistólica/diastólica de  $\geq 10$  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 Reações Adversas).

Em pacientes com a síndrome da apneia do sono cuidados especiais devem ser tomados na monitorização da pressão arterial.

**Glaucoma:** SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) deve ser utilizado com cautela por pacientes com glaucoma.

**Outras:** causas orgânicas de obesidade (como por exemplo hipotireoidismo não tratado) devem ser excluídas antes da prescrição de SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado).

**Hipertensão Pulmonar:** embora a sibutramina monoidratado não tenha sido associada a 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 a hipertensão pulmonar.

**Distúrbios Psiquiátricos:** casos de psicose, mania, ideação suicidas 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:** SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) deve ser utilizado com cautela em pacientes com epilepsia

**Disfunção Renal:** sibutramina deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Sibutramina não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência renal grave, incluindo pacientes em estágio avançado e que realizam diálise (ver Farmacocinética: insuficiência renal).

**Disfunção Hepática:** SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) deve ser utilizado com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Sibutramina não deve ser administrado em pacientes com disfunção hepática grave.

**Distúrbios Hemorrágicos:** em comum com outros agentes que inibem a recaptação de serotonina, existe um risco potencial no aumento de hemorragias em pacientes tomando sibutramina.

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, pensamento ou habilidade motora.

**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.

**Uso Durante a Gravidez e Lactação:** embora os estudos em animais tenham mostrado que a sibutramina não é teratogênica, a segurança do uso da sibutramina durante a gestação humana não foi estabelecida e, por esta razão, o emprego de SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) durante a gestação não é recomendado. Mulheres com potencial para engravidar devem empregar medidas de contracepção adequadas durante o tratamento com SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado). As pacientes devem ser advertidas a notificar o médico se engravidarem ou se pretenderem engravidar durante o tratamento.

**Período de Amamentação:** não é conhecido se a sibutramina ou seus metabólitos são excretados no leite materno, portanto, o emprego de SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) durante a lactação não é recomendado. A paciente deverá notificar seu médico se estiver amamentando.

**Uso em Crianças:** SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) não deve ser usado em crianças e adolescentes.

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

**Categoria de Risco: C**

**Este medicamento pode causar *doping*.**

**Cuidados e Advertências para Populações Especiais:**

**Sexo:** os 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 saudáveis (idade média de 70 anos) foi semelhante àquela observada em indivíduos saudáveis mais jovens.

SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) é contraindicado em pacientes com idade superior a 65 anos (ver 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 sobre 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.

Sibutramina não deve ser utilizada em pacientes com insuficiência renal grave, incluindo pacientes em estágio avançado e que realizam diálise.

Sibutramina deve ser usado com cautela em pacientes com insuficiência renal leve e moderada. Sibutramina não deve ser usado em pacientes com insuficiência renal grave, incluindo estágio final da doença renal em diálise.

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

Sibutramina deve ser usada com cautela em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. Sibutramina não deve ser usada em pacientes com insuficiência hepática grave.

**Estudo SCOUT:** SCOUT foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com fase cega inicial pré-randomizada (período introdutório ou de *lead in*). O estudo foi conduzido após a aprovação do produto, 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, doenças cerebrovasculares, ou doença vascular periférica preexistente;

- “CV Apenas” – participantes com um histórico de doença de artérias coronarianas, doença cerebrovascular, ou doença oclusiva arterial periférica preexistente, mas sem histórico de diabetes mellitus tipo 2 com pelo menos um outro fator de risco;
- “CV + DM” – pacientes 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, 16% apresentam risco aumentado de evento primário de infarto do miocárdio não fatal, acidente vascular cerebral não fatal, parada cardíaca revertida ou morte cardiovascular (561/4906, 11.4%), comparados com indivíduos tratados com placebo (490/4808, 10.0%) (taxa de risco 1.161 [95% CI 1.029, 1.311];  $p=0.016$ ). 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*.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Substâncias de ação sobre o SNC:** o uso de SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) é contraindicado em pacientes que usam concomitantemente outras drogas de ação no SNC para redução de peso ou tratamento de distúrbios psiquiátricos (ver Contraindicações).

**Inibidores da monoaminooxidases (IMAOs):** o uso concomitante de SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) com inibidores da monoaminooxidase (IMAOs) é contraindicado. Deve haver um intervalo mínimo de 2 semanas após interrupção dos IMAOs antes de iniciar o tratamento com SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) (ver 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 SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) 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 SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) 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 monoidratado. Recomenda-se cautela na administração concomitante da sibutramina com outros inibidores enzimáticos CYP3A4.

**Álcool:** administração concomitante da dose única de sibutramina com álcool não resultou em interações com alterações adicionais no desempenho psicomotor ou funções cognitivas. Entretanto, o uso concomitante de excesso de álcool com cloridrato de sibutramina monoidratado 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**

Manter SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) à temperatura ambiente (entre 15° e 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco. SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) deve ser guardado dentro de sua embalagem original. Se armazenado nas condições recomendadas, o medicamento se manterá próprio para o consumo pelo prazo de validade de 24 meses.

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

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

**Características físicas e organolépticas:**

SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) de 10 mg é uma cápsula gelatinosa dura, de cor verde na cabeça e branca no corpo, contendo granulado de cor branca.

SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) de 15 mg é uma cápsula gelatinosa dura, de cor roxa na cabeça e branca no corpo, contendo granulado 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 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, o médico deve considerar 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 de 15 mg (definido como menos de 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 Advertências e Precauções).

Doses acima de 15 mg ao dia não são recomendadas.

Sibutramina deve ser 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 perda de peso se estabiliza em menos de 5% do peso inicial ou cuja 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 (ver Advertências e Precauções).

Em pacientes com condições co-morbidade associada, é recomendado que o tratamento com sibutramina seja somente continuado 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 efeitos colaterais 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 efeitos colaterais observados nos estudos clínicos de fase II / III são relacionados a seguir (muito comuns  $\geq 1/10$ ; comuns  $\geq 1/100$  e  $<1/10$ ):

**Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ):** Constipação, boca seca e insônia.

**Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ):** Taquicardia, palpitações, aumento da pressão arterial/hipertensão, vasodilatação (ondas de calor), náuseas, piora da hemorroida, delírios, 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 – 3 mmHg e aumento médio na frequência cardíaca de 3 – 7 batimentos por minuto. Aumento superior da pressão sanguínea e 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 Advertências e Precauções).

## **Reações observadas nos Estudos de Fase IV ou na Farmacovigilância Pós-Comercialização:**

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 urticárias 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 ocorrerem com o tratamento de sibutramina, o medicamento deverá ser descontinuado.

Casos de depressão foram observados em pacientes tomando sibutramina. Se este evento ocorrer durante o tratamento com sibutramina, deve-se considerar a descontinuação do tratamento.

**Sistema Nervoso:** convulsões, alterações transitórias 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.

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

**Alterações Laboratoriais:** aumentos reversíveis das enzimas hepáticas.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## **10. SUPERDOSE**

A experiência de superdosagem com SIGRAN (cloridrato de sibutramina monoidratado) 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 manuseio 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 uso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### **III) DIZERES LEGAIS**

MS: 1.0583.0724

Farm. Resp: Dra. Maria Geisa Pimentel de Lima e Silva - CRF-SP nº. 8.082

**Registrado por:**

GERMED FARMACÊUTICA LTDA.

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08 – Bairro Chácara Assay

Hortolândia – SP / CEP: 13186-901

CNPJ: 45.992.062/0001-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

**Fabricado por:**

EMS S/A

São Bernardo do Campo – SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

**O ABUSO DESTES MEDICAMENTO PODE CAUSAR DEPENDÊNCIA**

Nº. do lote, data de fabricação e validade: vide blister e cartucho.

SAC: 0800 7476000

[www.germedpharma.com.br](http://www.germedpharma.com.br)

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 12/01/2010.

