ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES DOS MEDICAMENTOS, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO, DAS DOSAGENS, DAS FORMAS FARMACÊUTICAS, DA VIA DE ADMINISTRAÇÃO E DA APRESENTAÇÃO E DIMENSÃO DAS EMBALAGENS NOS ESTADOS-MEMBROS

MEDICAMENTOS QUE CONTÊM SIBUTRAMINA DETENTORES DE UMA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NA UNIÃO EUROPEIA

Estado-Membro	Titular da autorização de introdução no mercado	Denominação	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração	Embalagem	Dimensão da embalagem
Alemanha	Knoll Deutschland GmbH Rathausplatz 10-12 67059 Ludwigshafen Alemanha	Reductil 10	10 mg	Cápsula	Oral	PVC/PVDC Embalagem blister	28 56 98 280
Alemanha	Knoll Deutschland GmbH Rathausplatz 10-12 67059 Ludwigshafen Alemanha	Reductil 15	15 mg	Cápsula	Oral	PVC/PVDC Embalagem blister	28 56 98 280
Alemanha	Knoll Deutschland GmbH Rathausplatz 10-12 67059 Ludwigshafen Alemanha	Zelium 10	10 mg	Cápsula	Oral	PVC/PVDC Embalagem blister	28 56 98 280
Alemanha	Knoll Deutschland GmbH Rathausplatz 10-12 67059 Ludwigshafen Alemanha	Zelium 15	15 mg	Cápsula	Oral	PVC/PVDC Embalagem blister	28 56 98 280
Alemanha	Knoll Deutschland GmbH Rathausplatz 10-12 67059 Ludwigshafen Alemanha	Reduxade 10	10 mg	Cápsula	Oral	PVC/PVDC Embalagem blister	28 56 98 280
Alemanha	Knoll Deutschland GmbH Rathausplatz 10-12 67059 Ludwigshafen Alemanha	Reduxade 15	15 mg	Cápsula	Oral	PVC/PVDC Embalagem blister	28 56 98 280

ANEXO II
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA AS ALTERAÇÕES DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DOS MEDICAMENTOS APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO GLOBAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS CONTENDO SIBUTRAMINA

A sibutramina, um agente antiobesidade que inibe a recaptação da noradrenalina e da 5-hidroxitriptamina, foi aprovada na Alemanha em Janeiro de 1999, tendo sido subsequentemente apresentados pedidos de autorização de introdução no mercado em todos os Estados-Membros, com excepção da França, através de um Processo de Reconhecimento Mútuo (PRM). Em França está pendente um pedido de autorização de introdução no mercado por procedimento nacional.

No decurso do PRM a maioria dos Estados-Membros levantou várias objecções relacionadas com a segurança (risco cardiovascular, potencial de abuso) e eficácia da sibutramina. No dia 85 do PRM, a maioria dos Estados-Membros interessados (Bélgica, Dinamarca, Grécia, Irlanda, Luxemburgo, Países Baixos, Suécia e Reino Unido) considerou que a sibutramina possuía uma relação risco/benefício desfavorável pelo que o requerente retirou o pedido de autorização de introdução no mercado nestes Estados Membros antes do dia 90. No dia 90 do PRM apenas quatro Estados-Membros (Áustria, Finlândia, Itália e Portugal) estavam aptos a conceder as autorizações de introdução no mercado.

A Bélgica considerou que a sibutramina provocava um aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca num número substancial de utilizadores e que as consequências destes efeitos a longo prazo não se encontravam suficientemente documentadas no *dossier* respeitante ao pedido de autorização de introdução no mercado por RM. A Bélgica considerou que esta questão era extremamente preocupante, uma vez que os doentes obesos já apresentavam um risco acrescido de doença cardiovascular. Para além disso, a eficácia da sibutramina foi considerada duvidosa. Nestas circunstâncias, e por estas duas razões - aumento do risco cardiovascular e eficácia questionável – em 4 de Outubro de 1999, a Bélgica desencadeou o procedimento previsto no artigo 12º da Directiva 75/319/CEE do Conselho, na sua última redacção, solicitando ao CPMP a reavaliação da relação benefício /risco das especialidades farmacêuticas contendo sibutramina.

EFICÁCIA

Perda ponderal de longo prazo e manutenção do peso

As provas de uma redução ponderal de longo prazo e da manutenção do peso durante um período mínimo de 12 meses em doentes obesos foram obtidas em seis estudos com dupla ocultação, controlados com placebo de grupos paralelos (SB1047, SB1048, SB1049, KD9618, SB5078 e SB6085). Três destes seis ensaios clínicos visavam demonstrar a eficácia da sibutramina na indução da perda ponderal em populações não seleccionadas (a maioria dos doentes incluídos apresentava patologias co-mórbidas: dislipidemia -75%- e hipertensão arterial -19%-, um foi realizado em doentes obesos não diabéticos -SB1047- e dois outros em doentes obesos com diabetes de tipo II -SB 5078 e SB 6085). O estudo KD9618 visava demonstrar a eficácia da sibutramina na indução da perda ponderal numa população de doentes obesos que tinham demonstrado responder a 15 mg de sibutramina numa fase inicial (*run-in*) com a duração de 1 mês. Finalmente, a capacidade da sibutramina manter a perda ponderal induzida pela própria sibutramina foi avaliada num estudo (SB1048) e a capacidade de manter e/ou induzir uma perda ponderal adicional após 1 mês de uma dieta muito pobre em calorias (DMPC) foi avaliada num outro estudo (SB 1049).

As características gerais destes ensaios foram as seguintes:
Critérios de inclusão: IMC ≥ 27 kg/m^2. Limites reais 25,2 – 58,6 kg/m^2

Critérios de eficácia: o critério principal de eficácia consistiu na alteração do peso corporal; no caso do ensaio sobre manutenção ponderal (SB 1048), o critério principal de eficácia consistiu na manutenção do peso definida como manutenção ≥ 80% da perda ponderal total entre os valores basais e o mês 6 e a avaliação final; os critérios de eficácia secundários relacionavam-se com os factores de risco de obesidade: perfis lipídicos, controlo glicémico, massa adiposa total e gordura visceral abdominal, ácido úrico e qualidade de vida.

Critérios de segurança: efeitos indesejáveis relacionados com as acções simpaticomiméticas da sibutramina, nomeadamente hipertensão arterial e aumento da frequência cardíaca. Massa ventricular esquerda (1 estudo) e avaliações laboratoriais de ensaios de rotina da função orgânica.

Medidas não medicamentosas: aconselhamento dietético geral sobre uma alimentação saudável e redução calórica; nos estudos SB 1048 e SB 5078 foi utilizada uma dieta individualizada (défice de 600 e 700 Kcal, respectivamente) e no estudo SB 1048 um plano de exercícios. Na fase inicial do estudo SB 1049 foi instituída uma DMPC (220-800 kcal/dia) seguida de uma dieta individualizada inferior a 1500 Kcal/dia.
Dever-se-á sublinhar que, na maioria dos 6 ensaios clínicos, o aconselhamento dietético e o exercício tinham um carácter bastante generalizado e não eram realmente padronizados. O cumprimento destas recomendações nem sempre se encontrava satisfatoriamente documentado. Não é, portanto, claro se o benefício potencial das estratégias não medicamentosas foi efectivamente esgotado na população recrutada para estes ensaios. Contudo, estas preocupações são, na sua maioria, eliminadas pelos resultados do estudo SB 1049 em que foi implementado um período de *run-in* com um regime dietético controlado com uma DMPC e os doentes eram forçados a atingir uma perda ponderal alvo mínima de 6 kg antes de iniciarem o tratamento medicamentoso.

Estes estudos satisfaziam os requisitos actuais na medida em que incluíam quer os efeitos do tratamento sobre a perda ponderal aguda e a eficácia da terapêutica medicamentosa na manutenção da perda ponderal quer a prevenção da recuperação do peso após ter sido atingido o planalto ponderal, em conformidade com as recomendações da *Note for Guidance on Clinical Investigation of Drugs Used in Weight Control* (Norma Orientadora relativa à Investigação Clínica de Medicamentos Utilizados no Controlo Ponderal)– CPMP/EWP/281/96. Globalmente, 1344 doentes receberam sibutramina nas doses recomendadas (595 receberam sibutramina 10 mg e 749 sibutramina 15 mg), dos quais 346 (59%) e 572 (76%) completaram pelo menos 12 meses de terapêutica com sibutramina 10 mg ou 15 mg, respectivamente. Setecentos e quarenta e três doentes receberam placebo, 485 (65%) dos quais durante um período de 12 meses.

Indicam-se seguidamente os resultados obtidos nestes estudos sobre a perda ponderal média registada na avaliação final (ver quadro 1):

Quadro 1 – Resultados de estudos de longo prazo relacionados com a perda ponderal média na avaliação final

Variável	Estudo	Sibutramina 10 mg (perda ponderal média na avaliação final– kg)	Sibutramina 15 mg (perda ponderal média na avaliação final – kg)	Placebo (perda ponderal média na avaliação final – kg)	Valor de P
Perda ponderal média na avaliação final (kg)	SB1047	-4,4	-6,4	-1,6	<0,01
	SB1048⇓	-9,3	-----	-5,3	<0,001
	SB1049∨	-12,8	----	-5,2	<0,001
	KD 9618		-7,9	-3,8	<0,001
	SB5075**		-7,1	-2,6	<0,001
	SB6085**		-5,5	-0,2	<0,001
	Média das médias*	-7,6±2,8		-3,1±2,0	

*uma estimativa muito aproximada do efeito global
⇓ estudo de manutenção (avaliação final aos 2 anos)
** diabetes tipo II
∨ fase inicial: DMPC

Estes estudos permitem concluir que a sibutramina é eficaz na redução do peso corporal num grupo específico de doentes. O estudo SB 1049 é um estudo exterior a este grupo, um facto que deverá ser tomado em consideração, visto que sublinha a necessidade de combinar medidas não farmacológicas bem implementadas para se atingir um efeito significativo. Além disso, a análise dos estudos realizados em doentes diabéticos revela que a redução do peso corporal é mais lenta do que em doentes não diabéticos. Esta é uma análise muito aproximada em virtude da programação dos ensaios não ser exactamente a mesma. O estudo SB 1047 é, no entanto, razoavelmente semelhante, em termos de programação, aos ensaios efectuados em indivíduos diabéticos. Apesar desta lentidão, o nível do efeito nesta avaliação final é da mesma ordem de grandeza em diabéticos e não diabéticos.

Verificou-se recuperação ponderal após a suspensão do tratamento activo com sibutramina. Após a conclusão dos estudos não foi, no entanto, realizada uma intervenção não medicamentosa activa, o que não deverá acontecer na prática clínica.

Nos 6 ensaios clínicos de longo prazo, a percentagem de respondentes de 5%, relativamente ao placebo, variou entre 18% e 48% e a percentagem de respondentes de 10%, relativamente ao placebo, variou entre 25 e 31%. A frequência de distribuição dos respondentes de 10% na avaliação final, em comparação com o placebo, figura no quadro a seguir (quadro 2). De acordo com os valores indicados no quadro, a percentagem média de respondentes de 10% foi de 34,6% com a sibutramina 10 mg, 30% com a sibutramina 15 mg e 11,3% com o placebo. Os números reais foram calculados com base nas percentagens referidas em cada estudo e nos totais correspondentes de doentes incluídos (base de dados relativa à população ITT).

Quadro 2

ESTUDOS	Sibutramina 10mg		Sibutramina 15mg		Placebo	
	R.10%(n)	Total	R.10%(n)	Total	R.10%(n)	Total
SB1047	31	161	55	161	11	163
SB1048	131	350	----	----	22	114
SB1049	43	82	----	----	18	78
KD9618	----	----	131	405	27	201
SB5078	----	----	31	114	6	122
SB6085			10	69	0	64
TOTAIS	**205**	**593**	**227**	**749**	**84**	**742**
	34,6%		**30,0%** (31,2%)		**11,3%** (14%)	

A análise dos dados disponíveis permite concluir que a sibutramina é eficaz na redução do peso corporal. Embora a magnitude do efeito expresso como perda ponderal média seja modesta, o número de respondentes de 10% é aceitável. Segundo a *Note for Guidance on Clinical Investigation of Drugs Used in Weight Control* (Norma Orientadora do CPMP relativa a Investigação Clínica de Medicamentos Utilizados no Controlo Ponderal) (CPMP/EWP/281/96), considera-se que uma perda ponderal de 10% é um alvo terapeuticamente significativo na obesidade. A eficácia da sibutramina como substância redutora do peso corporal num tratamento de longo prazo (12 meses) encontra-se, como tal, fundamentada.
Relativamente a períodos superiores a 12 meses, os únicos dados disponíveis referem-se ao estudo SB 1048, no qual se demonstra que a utilização de sibutramina aumenta a probabilidade de manter a perda ponderal previamente induzida.

Consequências clínicas potenciais após uma perda ponderal de longo prazo e manutenção do peso

As consequências clínicas potenciais da perda ponderal intencional e da manutenção do peso incluem a melhoria das patologias co-mórbidas relacionadas com a obesidade (tal como dislipidemia e *diabetes mellitus*) e dos factores de risco cardiovascular, tal como massa adiposa total, gordura visceral abdominal e ácido úrico. O efeito do tratamento a longo prazo com sibutramina sobre estas variáveis é considerado reduzido.

Perfis lipídicos

O titular da autorização de introdução no mercado facultou uma meta-análise de um efeito sobre os perfis lipídicos de doentes incluídos nos seis ensaios, a qual foi apreciada pelo CPMP. Pelo menos 75% dos doentes de ambos os grupos de tratamento apresentavam dislipidemias no início dos ensaios.

Procedeu-se à comparação da melhoria dos níveis dos triglicéridos e do colesterol das HDL associada à perda ponderal induzida pela sibutramina relativamente ao placebo. Os efeitos benéficos observados foram mais substanciais nos doentes que atingem perdas ponderais clinicamente significativas, i.e. ≥5% e ≥10% relativamente aos valores basais, e a melhoria dos lípidos séricos foi compatível com o grau de redução ponderal induzida pela sibutramina. Observam-se igualmente tendências consistentes relativamente ao colesterol das LDL.

Em conclusão, os dados disponíveis sugerem que o uso de sibutramina exerce um efeito benéfico sobre o perfil lipídico nos doentes respondentes em 10%. Para além dos dados favoráveis sobre os triglicéridos e as HDL, o estudo SB 5078 proporciona dados sobre as fracções A1 e B das apolipoproteínas, realçando a melhoria do perfil lipídico induzido pela sibutramina.

Controlo glicémico

Conforme atrás mencionado, foram realizados dois estudos prospectivos de 12 meses, em doentes obesos com *diabetes mellitus* tipo 2 (no SB5078, os doentes foram controlados exclusivamente com dieta e no SB6085 com uma dose estável de metformina). Foi concluído um estudo adicional efectuado em doentes diabéticos tipo 2 (SB5075: doentes controlados com uma dose estável de uma sulfonilureia oral).

Foi comprovado nestes estudos que os doentes tratados com sibutramina registavam reduções da HbA1c clínica e metabolicamente significativas. As melhorias mais acentuadas da HbA_{1c} resultaram de perdas ponderais mais elevadas. Nos ensaios clínicos a longo prazo, a sibutramina administrada

concomitantemente com metformina (SB6085) ou sulfonilureia (SB5075), demonstrou reduzir os níveis de glicemia em jejum até 1,9 mmol/l e os níveis de HbA_{1c} entre 0,9 e 2,0% (respondentes com 5 e 10% de perda ponderal, respectivamente). Nos doentes tratados exclusivamente com dieta (SB5078), foram comprovadas reduções da HbA_{1c} da ordem dos 0,5% em respondentes com perda ponderal.

Os dados disponíveis permitem concluir que em respondentes, de 5% ou 10%, a utilização de sibutramina se encontra associada a uma melhoria significativa dos parâmetros do controlo glicémico (HbA_{1c} e glicemia em jejum).

Massa adiposa total e gordura visceral abdominal
Os doentes com adiposidade visceral abdominal (andróide) representam um subgrupo de doentes obesos com um alto risco de doença cardiovascular. Além disso, o aumento da gordura abdominal total parece ser um factor preditivo independente de doença coronária quando o Índice de Massa Corporal (IMC) não se encontra marcadamente aumentado. Em todos os ensaios clínicos realizados com a sibutramina, as reduções do perímetro da cintura (alteração média em relação à avaliação final entre –4,2cm e –11,3cm) evoluíram paralelamente à perda ponderal, em função da dose administrada.

Ácido úrico
O nível elevado de ácido úrico é, reconhecidamente, um parâmetro associado a um aumento de risco de morbilidade e mortalidade cardiovascular. A utilização de sibutramina está associada a uma melhoria significativa dos níveis do ácido úrico.

Os dados analisados permitem concluir que a sibutramina é susceptível de induzir perda ponderal e alterações benéficas associadas em parâmetros que contribuem, de forma inequívoca, para o risco cardiovascular, nomeadamente perfis lipídicos e controlo glicémico.

Duração do tratamento
O tratamento da obesidade tem por objectivo atingir uma perda ponderal clinicamente relevante e contínua, susceptível de reduzir os factores de risco cardiovascular e outros factores reconhecidos. Este objectivo só poderá ser atingido através de um tratamento de longo prazo. A sibutramina tem demonstrado ser eficaz durante um período de 12 meses. Os dados que apoiam tratamentos mais prolongados são escassos. Assim, a duração máxima recomendada do tratamento é de um ano.

Conclusão sobre a eficácia
O tratamento prolongado com sibutramina é eficaz na redução do peso corporal num grupo específico de doentes. A taxa de respondentes de 10%, isto é, doentes que perderam pelo menos 10% do seu peso basal, é significativamente superior à registada com placebo. Este facto é particularmente relevante em doentes diabéticos que têm, reconhecidamente, dificuldade em perder peso. Os dados disponíveis demonstram igualmente que a sibutramina é susceptível de promover a manutenção da perda ponderal durante 2 anos. Além disso, os parâmetros de avaliação secundários, tais como o perfil lipídico, o controlo glicémico e a massa adiposa total, são influenciados favoravelmente pelo uso de sibutramina em comparação com o placebo. Em conclusão, a eficácia terapêutica da sibutramina como agente antiobesidade encontra-se comprovada em conformidade com a fundamentação proposta nas actuais directivas, como a *Note for Guidance on Clinical Investigation of Drugs Used in Weight Control* (Norma Orientadora relativa à Investigação Clínica de Medicamentos Utilizados no Controlo Ponderal do CPMP) (CPMP/EWP/281/96).

SEGURANÇA

O perfil de segurança global das especialidades farmacêuticas contendo sibutramina foi objecto de uma revisão. Os principais problemas de segurança discutidos foram os efeitos cardiovasculares e o potencial de consumo abusivo e de dependência.

Efeitos cardiovasculares

Efeitos na pressão arterial, frequência cardíaca e massa ventricular esquerda
Os dados facultados pelos ensaios clínicos demonstram, claramente, um aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca durante o tratamento com sibutramina. Os aumentos são, em média, reduzidos (aumento médio da pressão arterial sistólica -PAS e da pressão arterial diastólica - PAD de 2-3 mmHg e da frequência do

pulso de 4-5 bpm). Contudo, uma percentagem relevante dos doentes apresentou aumentos clinicamente relevantes (> 10 mmHg), medidos desde os valores basais até aos valores extremos, da PAS (20.6%) ou da PAD (11.3%) e da frequência do pulso em repouso (> 10 bpm) - 25.5%. A fracção de doentes que sofreu aumentos clinicamente relevantes (> 10 mmHg) da PAS, PAD e da frequência do pulso em repouso, em duas visitas consecutivas, foi respectivamente 34.2%, 21.5% e 35.7%. As fracções de doentes tratados com placebo que apresentaram aumentos clinicamente relevantes (medidos desde os valores basais até aos valores extremos e em duas visitas consecutivas respectivamente) da PAS (16.1%, 28.4%), PAD (7.5%, 15.3%) e da frequência de pulso em repouso (10.7%, 16.1%) foram menores.

Estes dados suscitam preocupação no tratamento com sibutramina, visto que um dos factores de risco cardiovascular mais bem conhecidos é a pressão arterial elevada e que, mesmo o aumento da frequência cardíaca, se encontra associado a um aumento da mortalidade e mortalidade cardiovasculares. Embora exista uma correlação positiva estreita entre frequência cardíaca e pressão arterial, desconhece-se se o aumento da frequência cardíaca é um factor de risco independente.

Um dos benefícios que se espera obter com a redução ponderal consiste na descida dos valores tensionais, a qual poderá compensar uma hipertensão arterial pré-existente ou contribuir para um melhor controlo da mesma. As perdas ponderais moderadas atingidas através de diversas abordagens dietéticas estão associadas a reduções da pressão arterial sistólica de aproximadamente 1 mmHg e da pressão arterial diastólica de 2 mmHg por cada 1% de redução do peso corporal.

De facto, a análise dos dados sobre a sibutramina revela que, apesar da tendência farmacológica da sibutramina para induzir aumentos da pressão arterial e da frequência cardíaca, os doentes registam efectivamente uma descida dos valores tensionais se conseguirem atingir uma redução ponderal significativa. Nos doentes em que a redução ponderal foi mais acentuada (≥10% do peso basal), as alterações observadas em relação a todos os grupos de placebo não foram estatisticamente significativas e, com excepção da PAD no grupo da sibutramina 10 mg (+0,6 mmHg), foram inferiores à resposta global ao placebo. Esta observação é particularmente válida em doentes que já eram hipertensos antes da sua inclusão no estudo. Nestes doentes, a perda ponderal induzida pela sibutramina esteve associada a descidas, quer da pressão arterial sistólica quer diastólica, relativamente aos valores basais. Nos doentes em que se registou uma redução ponderal mais acentuada (i.e. ≥10%), com excepção da PAD no grupo da sibutramina 15 mg (+0,3 mmHg), estas alterações foram inferiores à resposta global ao placebo mas as diferenças entre grupos não foram estatisticamente significativas.

Para além disso, a perda ponderal induzida pela sibutramina (com 10 mg e 20 mg, não sendo esta última incluída nos regimes posológicos recomendados no RCM) esteve associada a reduções do índice de massa ventricular esquerda (IMVE). Num dos estudos (SB 104), esta tendência benéfica para uma redução do IMVE foi mais acentuada nos dois grupos tratados com sibutramina (-4,4 ± 10,7 g/m, -4,3 ± 10,9 g/m e –3,0 ± 11,9 g/m com sibutramina 10 mg, sibutramina 20 mg e placebo, respectivamente). Nestes doentes, que registaram uma maior redução ponderal (≥5% e ≥10% do seu peso basal), foram evidentes reduções do IMVE em todos os grupos de tratamento. Desta forma, não só as reduções esperadas do índice de massa ventricular esquerda estiveram associadas a perda ponderal mas também as reduções do IMVE foram proporcionais à amplitude da redução ponderal.

Os dois resultados (sobre a pressão arterial e o IMVE) demonstram que existe um subgrupo de doentes expostos à sibutramina que não só fica colocado em risco devido ao aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca como também pode obter benefícios nestes parâmetros. Para identificar este subgrupo de doentes, o titular da autorização de introdução no mercado propôs as seguintes medidas complementares:

- Selecção de doentes passíveis de registar perdas ponderais significativas: nestes doentes, que apresentam uma resposta inadequada à sibutramina 10 mg (definida como uma perda ponderal inferior a 2kg após 4 semanas de tratamento), a dose pode ser aumentada para sibutramina 15 mg e o tratamento deve ser interrompido nos doentes que não responderam de forma adequada, i.e. nos que perderam menos de 2 kg de peso após 4 semanas de tratamento.
- Monitorização rigorosa da pressão arterial e da frequência cardíaca nas consultas a fim de identificar e consequentemente suspender o tratamento nos doentes que apresentam aumentos clinicamente relevantes destes parâmetros. Os dados reais revelam que estes aumentos ocorrem nos primeiros 3 meses do tratamento em 60% dos doentes. Estes valores tornam realista a opção da monitorização.

Em conclusão, poder-se-á afirmar que os aumentos da pressão arterial e da frequência cardíaca são reacções adversas previsíveis, compreensíveis face ao mecanismo de acção, e susceptíveis de serem controladas por medidas implementadas prospectivamente. Como tal, foram incluídas na nova redacção do RCM advertências especiais relativas à monitorização destes parâmetros (ver Anexo III do parecer do CPMP).

Morbilidade e mortalidade cardiovasculares

- Acidentes cardiovasculares e cerebrovasculares
  Os efeitos da sibutramina sobre a mortalidade e morbilidade cardiovasculares só podem ser demonstrados num ensaio clínico apropriado de grandes dimensões, que não existe à disposição até à data: nem sobre a sibutramina nem sobre qualquer outro medicamento antiobesidade. Dever-se-á salientar que o titular da autorização de introdução no mercado propôs-se realizar um ensaio clínico para avaliar o impacte do uso da sibutramina sobre o risco cardiovascular, em particular numa perspectiva da segurança (ver também o Anexo IV do parecer do CPMP).

  Presentemente, a única certeza atingível relativamente a estes parâmetros consiste em demonstrar que, pelo menos, a sibutramina não induz um efeito prejudicial sobre a morbilidade e mortalidade cerebrovasculares. Os dados actualmente disponíveis são dados sobre a prevalência / incidência, extraídos da base de dados reunida pelo titular da autorização de introdução no mercado no decurso do desenvolvimento clínico. A análise desta base de dados, cuja dimensão é considerável (n= 8200, 1344 dos quais foram expostos à sibutramina durante ≥12 meses), e uma análise dos dados obtidos na experiência pós-comercialização (2,6 milhões de doentes tratados, 1,3 milhões dos quais nos E.U.A.) não revelam qualquer sinal de morbilidade e mortalidade cerebrovasculares associadas à sibutramina. A incidência de acidentes é até inferior à esperada, tomando em consideração os dados epidemiológicos disponíveis. Os dados confirmam, contudo, uma maior incidência de hipertensão e palpitações associadas ao uso da sibutramina conforme anteriormente mencionado.

- Valvulopatias cardíacas
  O aumento do risco de valvulopatias cardíacas tem sido associado a alguns medicamentos antiobesidade, nomeadamente às fenfluraminas. Desconhece-se qual o mecanismo subjacente a esta reacção adversa. No que se refere à sibutramina, o titular da autorização de introdução no mercado apresentou dados de 2 estudos ecocardiográficos que incidem nesta matéria. Num dos estudos foram estudados, no total, 210 doentes (grupos da sibutramina e do placebo) e no outro foram incluídos 183 doentes. A prevalência de disfunção valvular cardíaca esquerda, utilizando a definição de casos da FDA, foi de 2,3% a 2,6% e semelhante nos dois grupos de tratamento. Esta questão é contemplada no RCM (ver Anexo III do parecer do CPMP) em conformidade com estes dados.

- Hipertensão Pulmonar Primária (HPP)
  Vários medicamentos antiobesidade têm sido associados a um aumento do risco de HPP. No que se refere à sibutramina, não foram identificáveis, nos dados pós-comercialização, casos de hipertensão arterial pulmonar inequívoca com uma relação causal com a sibutramina. Além disso, o titular da autorização de introdução no mercado apresentou um relatório pormenorizado sobre os casos de dispneia: foram relatados 21 casos de dispneia por profissionais de saúde. Estes casos não revelam um padrão comum, os quadros clínicos são variados e as explicações para a dispneia são múltiplas. Nada sugere que nestes casos a queixa de dispneia estivesse relacionada com hipertensão arterial pulmonar.
  A questão da HPP é convenientemente contemplada no RCM (ver Anexo III do parecer do CPMP).

Potencial de consumo abusivo e de farmacodepêndencia

Os dados analisados neste aspecto incluíram estudos sobre o potencial de consumo abusivo, dados obtidos em ensaios clínicos, dados obtidos na experiência pós-comercialização e dados sobre o potencial de utilização recreacional da sibutramina. Estes dados permitem afirmar que:

- A sibutramina não possui actividade de reforço com base nos dados obtidos no modelo de auto-administração em primatas.
- Foi avaliada a capacidade da sibutramina induzir consumo abusivo *versus* outros fármacos psico-estimulantes em dois modelos separados de roedores sobre discriminação de fármacos. Os dois estudos de discriminação de fármacos demonstram ausência de potencial de consumo abusivo psico-estimulante da sibutramina.

- Nos três estudos realizados em utilizadores experimentados de terapêuticas múltiplas, a sibutramina não provocou alterações euforigénicas ou actividade de reforço, as quais são características de consumo abusivo de fármacos, tal como as anfetaminas. Não foram detectados quaisquer sinais de dependência psicológica ou física na base de dados dos estudos clínicos que inclui dados relativos a mais de 8 200 indivíduos (doentes obesos ou depressivos ou voluntários saudáveis) expostos à sibutramina. Mais de 1 300 destes indivíduos tinham tomado a sibutramina durante um período superior a um ano. No decurso dos estudos clínicos, não foram observados quaisquer sinais de consumo indevido/abusivo ou uso recreacional ilícito da sibutramina. No extenso programa de vigilância pós-comercialização não foi detectado qualquer sinal de consumo abusivo da sibutramina. Não foi apresentado qualquer relato espontâneo pós-comercialização de consumo recreacional ilícito da sibutramina.

Em conclusão, poder-se-á afirmar que, apesar da sibutramina ser um fármaco supressor do apetite e, a um nível molecular, possuir afinidade para o transportador da dopamina, factos que levariam a suspeitar de um potencial de farmacodependência, os estudos discriminativos realizados em roedores não revelaram qualquer tendência para este potencial de consumo abusivo. Além disso, um estudo de pequenas dimensões realizado em primatas também não demonstrou qualquer potencial de consumo abusivo. Os dados obtidos em estudos efectuados no homem e na exposição na vida real contribuem para aumentar a segurança. Embora seja conveniente prosseguir a monitorização de quaisquer sinais de consumo abusivo em doentes tratados com sibutramina, não existe qualquer fundamento para que a sibutramina seja considerada uma substância com potencial de consumo abusivo. O titular da autorização de introdução no mercado comprometeu-se a tomar medidas relacionadas com a monitorização da farmacodependência e o consumo abusivo do fármaco (ver também Anexo IV do parecer do CPMP).

Conclusão sobre a segurança

Relativamente à segurança, o principal problema da sibutramina relaciona-se com os seus próprios efeitos simpaticomiméticos, nomeadamente, aumentos da pressão arterial e da frequência cardíaca, e suas consequências a longo prazo para a função cardíaca. Os aumentos médios da pressão arterial e da frequência cardíaca são reduzidos (2-3 mmHg e 4-5 bpm), sendo compensados pela redução da pressão arterial determinada pela perda ponderal, principalmente nos respondentes de 5% e 10%. Além disso, estes aumentos são previsíveis e podem ser identificados por monitorização. Para além das preocupações com a segurança atrás mencionadas, não foram identificadas quaisquer preocupações específicas relacionadas com a segurança nos cinco Relatórios Periódicos Actualizados sobre Segurança apresentados pelo titular da autorização de introdução no mercado.

Com base nos dados disponíveis conclui-se não existir qualquer evidência de que a sibutramina esteja associada a farmacodependência ou consumo abusivo. Não têm sido relacionados com a sibutramina outros riscos associados a vários medicamentos antiobesidade, nomeadamente, valvulopatias cardíacas e hipertensão arterial pulmonar primária. Todavia, como medida de precaução, estas questões potenciais deverão continuar a ser monitorizadas a longo prazo.

ANÁLISE DA RELAÇÃO BENEFÍCIO/RISCO

Relativamente à eficácia, considera-se que a sibutramina é eficaz na redução do peso corporal no tratamento de longo prazo num grupo específico de doentes. A taxa de respondentes de 10%, ou seja, de doentes que registam uma redução ponderal igual ou superior a 10% relativamente ao peso basal, é significativamente superior à obtida com o placebo. Os dados disponíveis demonstram igualmente que a sibutramina consegue promover a manutenção da perda ponderal durante 2 anos. Além disso, os parâmetros secundários de avaliação final, nomeadamente perfil lipídico, controlo glicémico e massa adiposa total, são influenciados favoravelmente pelo uso de sibutramina em comparação com o placebo. Em conclusão, a sibutramina apresenta eficácia terapêutica no tratamento da obesidade.

Relativamente à segurança, a sibutramina aumenta a pressão arterial e a frequência cardíaca. Contudo, os aumentos médios destes parâmetros são reduzidos (2-3 mmHg e 4-5 bpm) e são compensados pela redução da pressão arterial determinada pela perda ponderal, especialmente nos respondentes de 5% e 10%. Para além disso, estes aumentos são previsíveis e podem ser identificados por monitorização. Abstraindo das preocupações relacionadas com a segurança atrás mencionadas, não foram

identificadas quaisquer outras preocupações específicas da segurança nos cinco Relatórios Periódicos Actualizados sobre Segurança apresentados pelo titular da autorização de introdução no mercado.
Os dados disponíveis permitem concluir que não existe qualquer evidência de que a sibutramina esteja associada a farmacodependência ou toxicodependência. Não têm sido associados à sibutramina outros riscos associados a vários medicamentos antiobesidade, tal como valvulopatias cardíacas e hipertensão arterial pulmonar primária. Todavia, como medida de precaução, estas questões potenciais deverão continuar a ser monitorizadas a longo prazo.

Nestas circunstâncias, o CPMP considerou ser favorável o equilíbrio da relação benefício/risco das especialidades farmacêuticas contendo sibutramina e que as autorizações de introdução no mercado devem ser mantidas de acordo com:

1. Os Resumos das Características do Medicamento nos termos do Anexo III do parecer do CPMP atribuindo particular ênfase ao seguinte:

- Indicações Terapêuticas
  A sibutramina está indicada como terapêutica adjuvante no âmbito de um programa de controlo de peso em:
  - Doentes com obesidade nutricional e um índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30kg/m^2
  - Doentes com peso excessivo nutricional e um IMC igual ou superior a 27kg/m^2 caso estejam presentes outros factores de risco relacionados com a obesidade, tal como diabetes tipo 2 ou dislipidemia.

- Advertências Especiais
  Reforço de advertências relativas à monitorização da pressão arterial e da frequência cardíaca.

2. Os requisitos do CPMP estabelecidos no Anexo IV do parecer do CPMP relativamente a:

- Estudos clínicos
  Deverá ser realizado um ensaio clínico para avaliar o impacte da sibutramina no risco cardiovascular.
  O titular da autorização de introdução no mercado propôs um protocolo provisório para este estudo. O relatório provisório foi discutido por um Grupo de Peritos *ad hoc* do CPMP, tendo os respectivos comentários sido apresentados ao titular da autorização de introdução no mercado. O estudo proposto consiste num ensaio com distribuição aleatória, controlado com placebo, de grupos paralelos com uma duração aproximada de 5 anos para permitir um período de recrutamento de até 2 anos e um período de acompanhamento mínimo de 3 anos. A população seleccionada deverá apresentar um risco elevado de acidentes cardiovasculares. O titular da autorização de introdução no mercado acordou igualmente em proceder à estratificação dos doentes diabéticos e não diabéticos de modo a incluir pelo menos 50% de doentes diabéticos. A população a recrutar (o tamanho da amostra será de aproximadamente 11 000 doentes de alto risco) incluirá indivíduos de ambos os sexos a partir dos 50 anos de idade com antecedentes documentados de incapacidade de atingir redução ponderal exclusivamente com dieta, IMCI ≥ 27 kg/m2, diabetes tipo 2 e/ou hipertensão arterial associada a níveis baixos de colesterol das HDL. Serão excluídos os seguintes doentes: doentes com antecedentes de doença coronária recente (<1 ano) (angina de peito, enfartes do miocárdio prévios) ou doença vascular cerebral recente (< 1 ano) (por ex., acidente vascular cerebral ou AIT– acidente isquémico transitório), insuficiência cardíaca congestiva moderada/grave) estádios III e IV de Fontaine), doença arterial periférica oclusiva, disrritmias cardíacas (são permitidos batimentos prematuros auriculares ou ventriculares assintomáticos), hipertensão arterial insuficientemente controlada (> 160/100 mmHg). Os outros critérios de exclusão são descritos em pormenor no protocolo provisório proposto pelo titular da autorização de introdução no mercado.
  O principal parâmetro de avaliação final consistirá num parâmetro combinado de acidentes associados a doença coronária não fatal (DC) (incluindo angina de peito e enfartes do miocárdio), insuficiência cardíaca congestiva, acidentes vasculares cerebrais não fatais (incluindo acidentes hemorrágicos ou isquémicos, acidentes isquémicos transitórios) e mortes cardiovasculares (incluindo morte súbita).

Após discussão do protocolo provisório proposto pelo titular da autorização de introdução no mercado, o CPMP considerou que será necessário introduzir alterações adicionais. O titular da autorização de introdução no mercado comprometeu-se a incluir estas alterações propostas no protocolo final do estudo a apresentar no período de 4 meses a contar da data do parecer do CPMP.

- Dados pós-comercialização
  Deverão ser apresentados ao CPMP relatórios semestrais periódicos de segurança pelo menos nos dois anos subsequentes à adopção do parecer do CPMP.

- Monitorização da toxicodependência e farmacodependência
  O titular da autorização de introdução no mercado deverá pôr em prática medidas de monitorização da farmacodependência.
  O titular da autorização de introdução no mercado já se propôs realizar diferentes actividades de vigilância, nomeadamente:
  - Monitorização de populações toxicodependentes que frequentem clínicas de tratamento da toxicodependência através de um questionário destinado a estimar a familiaridade com a sibutramina nas ruas e a indução do possível consumo abusivo da sibutramina;
  - Vigilância telefónica de casos de sobredosagem visando averiguar se estes ocorreram em utilizadores com prescrição ou em casos de consumo abusivo;
  - Monitorização das vendas para detecção de sinais de uso recreacional;
  - Monitorização de sites da Internet para detecção de interesse recreacional ou consumo abusivo no decurso das conversações;
  - Actividades de farmacovigilância habituais.

FUNDAMENTOS PARA AS ALTERAÇÕES DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que:

- O Comité analisou a proposta apresentada ao abrigo do artigo 12º da Directiva 75/319/CEE do Conselho, na sua última redacção, relativa às especialidades farmacêuticas contendo sibutramina;

- O Comité acordou que as especialidades farmacêuticas contendo sibutramina são eficazes na redução do peso corporal no tratamento de longo prazo e são passíveis de promover a manutenção da perda ponderal; que, além disso, a sibutramina é susceptível de induzir alterações benéficas nas patologias co-mórbidas e factores de risco cardiovascular associados a obesidade, tal como perfil lipídico, controlo glicémico e massa adiposa total;

- O Comité reconheceu que existiam preocupações relacionadas com a segurança das especialidades farmacêuticas contendo sibutramina, principalmente em relação ao aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca; que os aumentos médios são, no entanto, pequenos e considerados controláveis através de uma monitorização regular destes parâmetros;

- O Comité considerou que o equilíbrio da relação benefício/risco das especialidades farmacêuticas contendo sibutramina é favorável como terapêutica adjuvante no âmbito de um programa de controlo do peso corporal em doentes com obesidade nutricional e um índice de massa corporal igual ou superior a 30kg/m^2 ou em doentes com um excesso de peso nutricional e um IMC igual ou superior a 27kg/m^2, caso existam outros factores de risco relacionados com a obesidade, tal como diabetes tipo 2 ou dislipidemia, concluindo, portanto, que as autorizações de introdução no mercado relativas a estas especialidades farmacêuticas deverão ser mantidas em conformidade com a nova redacção e de acordo com o Resumo das Características do Medicamento estabelecido no Anexo III e as condições definidas no Anexo IV,

o CPMP recomendou a manutenção das autorizações de introdução no mercado relativas às especialidades farmacêuticas contendo sibutramina (ver Anexo I) em conformidade com a nova redacção e de acordo com o Resumo das Características do Medicamento estabelecido no Anexo III e as condições definidas no Anexo IV.

ANEXO III
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

<Medicamento>

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 cápsula de <Medicamento> 10 mg contém 10 mg de cloridrato monohidratado de sibutramina (equivalente a 8,37 mg de sibutramina).

1 cápsula de <Medicamento> 15 mg contém 15 mg de cloridrato monohidratado de sibutramina (equivalente a 12,55 mg de sibutramina).

Excipientes, ver 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

10 mg Cápsula com a parte superior de cor azul e a parte inferior de cor amarela

15 mg Cápsula com a parte superior de cor azul e a parte inferior de cor branca

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

<Medicamento> 10 mg/15mg 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 30kg/m^2
- Doentes com excesso de peso com um IMC igual ou superior a 27 kg/m^2 que apresentam outros factores de risco relacionados com a obesidade tais como diabetes tipo 2 ou dislipidémia

Nota:

<Medicamento> 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 <Medicamento> 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 <Medicamento>. Os doentes devem alterar o seu estilo de vida no decurso do tratamento com <Medicamento>, 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 com <Medicamento>.

4.2 Posologia e modo de administração

Adultos: A dose inicial é de 1 cápsula de <Medicamento> 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 <Medicamento> 10 mg é insuficiente (definida por uma perda ponderal inferior a 2 kg após 4 semanas de tratamento), a dose pode ser aumentada para 1 cápsula de <Medicamento> 15 mg uma vez por dia, desde que <Medicamento> 10 mg seja bem tolerado.

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

Duração do tratamento: O tratamento deve ser descontinuado 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 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 <Medicamento> 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 lípidico em doentes com dislipidémia ou controlo glicémico na diabetes tipo 2.
<Medicamento> 10 mg/15 mg só deverá ser administrado durante períodos máximos de um ano. Os dados disponíveis sobre o uso superior a um ano são limitados.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade conhecida ao cloridrato monohidratado de sibutramina ou a qualquer outro componente do produto

- 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 lactação (ver secção 4.6 “Gravidez e lactação”)

- 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 <Medicamento> 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 a 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, num máximo de três meses. O tratamento deve ser descontinuado nos doentes que, 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 também ser descontinuado em doentes hipertensos, anteriormente bem controlados, se a pressão arterial for superior a 145/90 mm/Hg em duas leituras consecutivas (ver secção 4.8 "Efeitos indesejáveis, alterações cardiovasculares"). Em doentes com síndroma 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, devido às preocupações gerais com os fármacos anti-obesidade, é importante vigiar, 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.

<Medicamento> 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, <Medicamento> 10 mg/15 mg deve ser usado com precaução nestes doentes.

Embora só os metabolitos inactivos sejam excretados por via renal, <Medicamento> 10 mg/15 mg deve ser utilizado com precaução em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada.

<Medicamento> 10 mg/15 mg deve ser administrado com precaução a doentes com antecedentes familiares de alterações motores ou verbais.

As mulheres em idade fértil devem utilizar medidas contraceptivas adequadas durante o tratamento com <Medicamento> 10 mg/15 mg.

Existe a possibilidade de consumo abusivo com fármacos de 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.

4.5 Interacções medicamentosas e outras

A sibutramina e os seus metabolitos activos são eliminadas 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 <Medicamento> 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), <Medicamento> 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 <Medicamento> 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 <Medicamento> 10 mg/15 mg a doentes que estejam a utilizar estes medicamentos.

<Medicamento> 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 <Medicamento> 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 medidas contraceptivas apropriadas durante o tratamento com sibutramina e informar o seu médico assistente se ficarem grávidas ou pretendem engravidar durante a terapêutica. Não foram realizados estudos controlados com <Medicamento> em mulheres grávidas. Os estudos efectuados em coelhas grávidas com doses tóxicas, demonstraram efeitos sobre a reprodução (ver secção 5.3 "Dados de segurança pré-clínica"). Desconhece-se a relevância destes achados para o ser humano.

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

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 <Medicamento> 10 mg/15 mg

4.8 Efeitos indesejáveis

A maioria dos efeitos adversos 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 nos ensaios clínicos encontram-se especificados no quadro que se segue, por sistema orgânico (muito frequentes >10%, frequentes 1-10%):

Sistema orgânico	Incidência	Efeitos adversos
Sistema cardiovascular (ver "alterações cardiovasculares")	Frequente	Taquicardia Palpitações Aumento da pressão arterial/hipertensão Vasodilatação (flush)
Sistema gastrointestinal	Muito frequente	Perda de apetite 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

Outros efeitos adversos clinicamente significativos que ocorreram em casos individuais durante o tratamento com sibutramina:

- Nefrite intersticial aguda
- Glomerulonefrite mesangio-capilar
- Púrpura de Schönlein-Henoch
- Convulsões
- Trombocitopenia
- Aumentos reversíveis das enzimas hepáticas
- Episódio psicótico agudo pós-tratamento num doente que sofria, presumivelmente, de perturbação esquizo-afectiva no pré tratamento.

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.

Foram observados raros casos de visão turva no decurso da vigilância pós-comercialização:

Alterações cardiovasculares

Têm sido 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 <Medicamento> 10 mg/15 mg em doentes hipertensos, ver secção 4.3 "Contra-indicações" e 4.4 "Advertências e precauções especiais de utilização"

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 recapptação 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 ($5\text{-}HT_1$, $5\text{-}HT_{1A}$, $5\text{-}HT_{1B}$, $5\text{-}HT_{2A}$, $5\text{-}HT_{2C}$), adrenérgicos (β_1, β_2, β_3, α_1, α_2), dopaminérgicos (D_1-*like*, D_2-*like*), muscarínicos, histaminérgicos (H_1), 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, <Medicamento> demonstrou induzir perda ponderal por aumento da saciedade. Dispõe-se igualmente de dados comprovativos do efeito termogénico de <Medicamento> na atenuação do declínio adaptativo da taxa metabólica em repouso no decurso da perda de peso. A redução ponderal induzida por <Medicamento> é acompanhada de alterações benéficas dos níveis lípidicos e controlo da glicémia em doentes com dislipidemia 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-colestrol e a um aumento de 9-21% de triglicéridos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A sibutramina é bem absorvida e sofre um extenso metabolismo de primeira passagem. Os picos dos níveis plasmáticos (T_{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 T_{max} em três horas, registando-se semi-vidas de eliminação de 14 e 16 horas, respectivamente. Foi demonstrada uma cinética linear nos limites posológicos 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 microssomas 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 a mais longo prazo esteve associado a alterações patológicas de natureza apenas ligeira e a achados 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 achados 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

Conteúdo da cápsula: Lactose monohidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra.

Cápsula (*10 mg*): carmim índigo (E 132), dióxido de titânio (E 171), gelatina, laurilsulfato de sódio, amarelo de quinolina (E 104)

Cápsula (*15 mg*): carmim índigo (E 132), dióxido de titânio (E 171), gelatina, laurilsulfato de sódio.

Tinta de impressão: dimeticon, óxidos e hidróxidos de ferro (E 172), shellac, lecitina de soja (E 322), dióxido de titânio (E 171).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não guardar acima de 25°C. Guardar na embalagem de origem. Manter o blister dentro da embalagem exterior.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

<Medicamento> 10 mg/15 mg, cápsulas numa embalagem blister de PVC/PVDC.
Embalagem calendário contendo 28 cápsulas (4 semanas)
Embalagem calendário contendo 56 cápsulas (8 semanas)
Embalagem calendário contendo 98 cápsulas (14 semanas)
Embalagem hospitalar (embalagem calendário) contendo 28 cápsulas
Embalagem hospitalar (embalagem calendário) contendo 280 (10 x 28) cápsulas

6.6 Instruções de utilização e manipulação

Não existem requisitos especiais

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Knoll Deutschland GmbH
Postfach 21 06 60
67006 Ludwigshafen
Rathausplatz 10 - 12
67059 Ludwigshafen
Telefone: (06 21) 59 40
Telefax: (06 21) 5 94 17 71

8. NÚMERO NO REGISTO COMUNITÁRIO DE MEDICAMENTOS

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Novembro 2000

ANEXO IV
CONDIÇÕES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Condições das Autorizações de Introdução no Mercado

Requisitos do CPMP relativamente aos estudos clínicos e dados pós-comercialização

Estudos clínicos

Deverá ser realizado um estudo clínico destinado a avaliar o impacte da sibutramina no risco cardiovascular, em particular numa perspectiva de segurança.

No período de quatro meses a contar da data do parecer do CPMP, deverá ser apresentado para revisão um protocolo final do estudo, devendo ser facultadas actualizações semestrais sobre a evolução do estudo (segurança e recrutamento/ taxas de abandono). Os resultados provisórios deste estudo deverão ser apresentados pelo menos dois anos após o início do mesmo.

Dados pós-comercialização

Deverão ser facultados, para revisão pelo CPMP, relatórios semestrais de segurança, pelo menos nos dois anos subsequentes à adopção do Parecer do CPMP.

Monitorização do consumo abusivo e da farmacodependência

O titular da autorização de introdução no mercado deverá implementar medidas para monitorização do consumo abusivo e da farmacodependência. O titular da autorização de introdução no mercado deverá apresentar um plano de esclarecimento da sua estratégia para cumprir esta obrigação. Os dados obtidos no decurso desta monitorização deverão ser apresentados para revisão de seis em seis meses.