

ZELMAC®

Tegaserode

Forma farmacêutica, via de administração e apresentações

Comprimidos de 6 mg – via oral. Embalagens com 30 ou 60 comprimidos.

Uso Adulto**Composição**

Cada comprimido contém 6 mg de tegaserode (como hidrogeno maleato).

Excipientes: crospovidona, dibehenato de glicerila, hipromelose, lactose monoidratada, dióxido de silício.**INFORMAÇÕES AO PACIENTE****Como este medicamento funciona?**

O tegaserode é a substância ativa do ZELMAC.

ZELMAC atua estimulando o movimento e a secreção intestinal, além de moderar a sensibilidade visceral através da ligação de alta afinidade com receptores específicos (receptores de serotonina tipo-4 ou 5HT₄) no trato gastrointestinal.

O tegaserode é rapidamente absorvido após administração oral; os picos de concentração plasmática são alcançados após aproximadamente 1 hora. Noventa e oito por cento de tegaserode liga-se às proteínas plasmáticas.

Aproximadamente dois terços de uma dose administrada por via oral são excretados inalterados nas fezes, o terço restante é excretado na urina.

Por que este medicamento foi indicado?

ZELMAC é indicado para mulheres com diagnóstico de Síndrome do Intestino Irritável, com até 55 anos de idade, sem doenças cardiovasculares conhecidas ou fatores de risco para elas.

Quando não devo usar este medicamento?**CONTRA-INDICAÇÕES**

Você não deve usar ZELMAC:

- se for alérgico ao tegaserode ou a algum dos componentes da fórmula.
- se estiver com problemas do fígado ou dos rins.
- se freqüentemente apresenta ou está apresentando diarreia.
- se tiver uma doença cardíaca, ou se teve um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral no passado.
- se apresentar risco de ter um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral (por exemplo, se você tem pressão arterial elevada ou colesterol alto).

Caso qualquer uma dessas características se aplique a você, informe seu médico antes de utilizar ZELMAC. Nesses casos seu médico irá decidir se este medicamento pode ser indicado a você.

Se seu médico disse que você apresenta intolerância a alguns açúcares, informe ao seu médico antes de usar ZELMAC.

Se você apresentar diarreia grave ou sinais de hipotensão (como tonturas ou fraqueza) durante o tratamento com ZELMAC, você deve falar com seu médico imediatamente. Seu médico pode interromper o tratamento.

Se você desenvolver qualquer problema cardíaco, como pressão ou dor no peito e/ou falta de ar após tomar ZELMAC, entre em contato com seu médico.

ADVERTÊNCIAS

Leia com atenção as recomendações abaixo:

Gravidez e lactação: devido a experiência limitada de ZELMAC durante a gravidez, este medicamento não é recomendado para uso em mulheres grávidas. Se você ficar grávida durante o tratamento com ZELMAC, pare de tomar o medicamento e consulte seu médico informando-o sobre isto.

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

É provável que ZELMAC passe para o leite materno. Desta forma, não se deve amamentar durante o tratamento com ZELMAC.

Pacientes idosos: o uso em pacientes idosos não é recomendado e deve restringir-se a mulheres com menos de 55 anos de idade.

Crianças: o uso em crianças não foi estudado, portanto, não é recomendado.

PRECAUÇÕES

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos ou de utilizar máquinas: não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos ou de utilizar máquinas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não se verificaram interações de ZELMAC com a maioria dos medicamentos. No entanto, informe ao seu médico acerca de quaisquer outros medicamentos que esteja usando ou tenha recentemente usado, incluindo fitoterápicos e medicamentos sem prescrição médica.

Este medicamento é contra-indicado para crianças.

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Como devo usar este medicamento?

ASPECTO FÍSICO

O comprimido de ZELMAC é esbranquiçado a levemente amarelado com uma superfície levemente áspera, circular, achatado e com bordas chanfradas.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Odor e sabor característicos.

DOSAGEM

Você deve tomar um comprimido de 6 mg, duas vezes por dia. O comprimido deve ser ingerido por via oral, com um copo de água e antes das refeições.

Sempre use ZELMAC exatamente como seu médico orientou. Se não estiver seguro, consulte seu médico novamente. Se tiver a impressão de que o efeito de ZELMAC é muito forte ou muito fraco, converse com seu médico. Use ZELMAC durante o período indicado pelo seu médico. Normalmente ZELMAC é usado por até 12 semanas.

Idosos: o uso em pacientes idosos não é recomendado e deve restringir-se a mulheres com menos de 55 anos de idade.

Pacientes com insuficiência hepática: não é necessário um ajuste posológico em pacientes com insuficiência hepática leve. ZELMAC não foi estudado em pacientes com insuficiência hepática moderada a grave, e portanto, não é recomendado para esses pacientes.

Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajuste posológico em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. ZELMAC não é recomendado para pacientes com insuficiência renal grave.

Caso você se esqueça de tomar um comprimido, tome o próximo comprimido antes da próxima refeição. Não tome uma dose dobrada de ZELMAC para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

COMO USAR

Vide "Dosagem".

Siga a orientação de seu médico, respeitando os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

Quais os males que este medicamento pode causar?

Como todo medicamento, ZELMAC pode causar algumas reações indesejáveis.

Se você apresentar qualquer uma dessas reações, entre imediatamente em contato com seu médico.

- Em casos raros, foram relatadas reações alérgicas que incluem "rash", urticária e prurido. Em casos muito raros podem ocorrer reações alérgicas graves (por exemplo, reações envolvendo dificuldades de respiração).
- Sintomas de ataque cardíaco ou outros problemas cardíacos como pressão ou dor no peito, falta de ar, ou sintomas de acidente vascular cerebral como fraqueza ou perda de sensibilidade foram relatados raramente em pacientes com fatores de risco cardiovascular (por ex. pressão sanguínea elevada, colesterol alto, doenças cardíacas prévias ou existentes).
- Raramente foram relatados sintomas de colite isquêmica (como hemorragia retal, diarreia com sangue, dor abdominal ou piora da dor abdominal).
- Muito raramente foram relatados sintomas de hepatite (como náusea, perda de apetite, mal estar), aumento dos níveis de transaminases e bilirrubina.
- Outras reações causadas por ZELMAC são normalmente leves (com exceção de diarreia grave) e estão principalmente relacionadas com o trato gastrointestinal. Diarreia, pode comumente ocorrer como um episódio único durante os primeiros dias de tratamento. É muito improvável que a diarreia continue ou que ocorra depois dos primeiros dias de tratamento.

Informe ao seu médico sobre o aparecimento de reações desagradáveis.

O que fazer se alguém usar uma grande quantidade deste medicamento de uma só vez?

Não há experiência de intoxicação aguda com o tegaserode. Contudo, com base nos resultados obtidos durante os estudos clínicos com o produto, com administração de doses únicas orais equivalentes a 116 mg de tegaserode, os sinais e sintomas da superdose podem incluir diarreia, dor de cabeça, dor abdominal intermitente e pressão baixa.

Informe imediatamente o seu médico se você tomar muitos comprimidos de ZELMAC. Na eventualidade de uma superdose, o médico deverá aplicar terapia sintomática e de suporte adequada. É improvável que o tegaserode seja removido por meio de diálise devido ao seu volume de distribuição elevado e à sua extensa ligação às proteínas plasmáticas.

Onde e como devo guardar este medicamento?

Você deve guardar este medicamento em local seguro e conservá-lo em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C)

A data de validade está impressa no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**Características Farmacológicas****Farmacodinâmica**

Classe terapêutica: agonista parcial do receptor 5-HT₄ (serotonina tipo-4).

Investigações clínicas demonstraram que tanto as funções motoras como sensorial do intestino parecem estar alteradas em pacientes com Síndrome do Intestino Irritável (SII). O mecanismo de ação do tegaserode é demonstrado pela estimulação do reflexo peristáltico e da secreção intestinal e pela moderação da sensibilidade visceral via ativação dos receptores de serotonina tipo-4 (5-HT₄), no trato gastrointestinal. O tegaserode liga-se com alta afinidade aos receptores 5-HT₄ humanos, não tendo afinidade considerável para os receptores 5-HT₃ ou para os receptores da dopamina. O tegaserode atua como um agonista parcial dos receptores 5-HT₄ neuronais, desencadeando a liberação de outros neurotransmissores dos neurônios sensoriais, tais como o peptídeo gene-relacionado com a calcitonina. Os RNAm dos receptores 5-HT₄ foram encontrados em todo trato gastrointestinal humano. Estudos *in vivo* mostraram que o tegaserode aumenta a atividade motora basal e normaliza a motilidade reduzida ao longo do trato gastrointestinal. Além disto, os estudos demonstraram que modera a sensibilidade visceral durante a distensão colo-retal em animais. Em um modelo animal de constipação, tegaserode normalizou a frequência e quantidade de fezes e melhorou a consistência.

Em estudos de farmacologia clínica, o tegaserode exibiu atividade pró-motílica ao longo do trato gastrointestinal. Em indivíduos saudáveis, o tegaserode administrado quer por infusão intravenosa de 0,6 mg ou como uma dose oral de 6 mg, reduziu significativamente o tempo de permanência intragástrica, acelerou o esvaziamento gástrico e reduziu o tempo de trânsito no intestino delgado e no cólon, em comparação com o placebo. O tegaserode mostrou uma forte tendência em reduzir o número de episódios de refluxo pós-prandiais e a exposição ao ácido, em pacientes com doença de refluxo gastroesofágico. Em pacientes com SII, o tegaserode reduziu a duração do trânsito no intestino delgado e facilitou o trânsito no cólon. O tegaserode melhorou consideravelmente a consistência das fezes e aumentou o número de evacuações; estes efeitos foram mais evidentes no primeiro dia de tratamento e persistiram durante um período de tratamento de 12 semanas em pacientes com SII. Dados de farmacologia clínica sugerem um envolvimento de mecanismos locais nas atividades farmacodinâmicas do tegaserode, de acordo com os resultados pré-clínicos.

Farmacocinética

O tegaserode é rapidamente absorvido após administração oral; os picos de concentração plasmática são atingidos após aproximadamente 1 hora. A biodisponibilidade absoluta é cerca de 10%, em jejum. Os alimentos reduziram a biodisponibilidade do tegaserode em 40-65% e a $C_{máx}$ em aproximadamente 20-40%.

O tegaserode liga-se em, aproximadamente, 98% às proteínas plasmáticas, principalmente à α 1-ácido glicoproteína. Após administração intravenosa é extensamente distribuído pelos tecidos, com um volume de distribuição de 368 ± 223 litros, no estado de equilíbrio.

O tegaserode possui duas principais vias metabólicas. A primeira envolve a hidrólise pré-sistêmica catalisada por ácido, que ocorre no estômago, seguida de oxidação e conjugação, resultando no principal metabólito do tegaserode, o ácido 5-metoxi-indol-3-carboxílico glicurônico. O metabólito principal tem uma afinidade insignificante para os receptores 5-HT₄. No homem, não houve alteração estatisticamente significativa quando da exposição sistêmica do tegaserode a valores de pH gástrico neutros. A segunda via metabólica é a glicuronidação direta, a qual conduz à formação de três N-glicuronídeos isoméricos.

In vitro, o tegaserode não indicou inibição das isoenzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 e CYP3A4, do citocromo P450, enquanto a inibição das isoenzimas CYP1A2 e CYP2D6 não pode ser excluída e foi por isso estudada *in vivo*. O principal metabólito humano não inibiu a atividade de nenhuma das isoenzimas do citocromo P450 descritas acima.

O *clearance* (depuração) plasmático do tegaserode é de 77 ± 15 L/h, com uma meia-vida terminal estimada ($t_{1/2}$) de 11 ± 5 h após a administração intravenosa. Aproximadamente dois terços de uma dose administrada por via oral são excretados inalterados nas fezes, com o terço restante excretado na urina, primariamente na forma do metabólito principal.

A farmacocinética do tegaserode é proporcional à dose na faixa de 2 a 12 mg administrados duas vezes por dia durante 5 dias, sem acúmulo relevante de tegaserode no plasma.

A farmacocinética do tegaserode em pacientes com SII é comparável à de indivíduos saudáveis e é semelhante entre homens e mulheres.

Populações especiais

Idosos: a farmacocinética do tegaserode foi semelhante entre homens jovens e idosos, enquanto a AUC média e a $C_{máx}$ são, respectivamente, 40% e 22% superiores em mulheres idosas em comparação com as jovens, mas ainda dentro da faixa de variação verificada em indivíduos saudáveis.

Insuficiência hepática: em indivíduos com insuficiência hepática leve a moderada (cirrose hepática), a AUC média foi 43% superior e a $C_{máx}$ 18% superior. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve, entretanto, recomenda-se precaução quando se utiliza tegaserode nessa população de pacientes. Apesar da insuficiência hepática leve a moderada não alterar significativamente a farmacocinética de tegaserode, uma piora da função hepática (cujos indicadores são albumina sérica diminuída e ácidos dihidroxi e trihidroxi biliares aumentados) pode resultar em exposição elevada ao tegaserode.

O tegaserode não foi estudado adequadamente em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave e, portanto não é recomendado nesses pacientes.

Insuficiência renal: não foi observada alteração na farmacocinética do tegaserode em indivíduos com insuficiência renal grave, que requerem hemodiálise (*clearance* da creatinina ≤ 15 mL/min/L, 73 m²).

Não é necessário ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Tegaserode não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave devido ao aumento na AUC do principal metabólito M29 em 10 vezes.

Dados de segurança pré-clínicos

Diversos estudos de segurança pré-clínica com várias espécies animais não revelaram evidências de toxicidade sistêmica ou de órgãos alvo. Os efeitos pré-clínicos foram observados somente em exposições consideradas suficientemente excessivas à exposição humana máxima, indicando pequeno significado no uso clínico.

Uma série de investigações *in vitro* usando tecido humano ou preparações celulares foi realizada para avaliar os efeitos potenciais de tegaserode nos mecanismos que poderiam conduzir aos eventos cardiovasculares isquêmicos. O tegaserode não causa vasoconstrição em artérias coronárias humanas isoladas em concentrações que excedem a exposição máxima recomendada a humanos. Plaquetas humanas expostas ao tegaserode mostraram um leve aumento no potencial de agregação quando expostas a concentrações supra-terapêuticas; a relação destes achados *in vitro* com os eventos cardiovasculares isquêmicos dos estudos clínicos não é clara.

Resultados de Eficácia

Síndrome do Intestino Irritável

Estudos clínicos demonstraram que ZELMAC proporciona melhora da dor e desconforto abdominais, da distensão e do funcionamento intestinal alterado em pacientes com SII que identificam a dor/desconforto abdominal e a constipação como os seus sintomas principais.

Em dois estudos multicêntricos duplo-cegos, controlados por placebo, foram estudados 1.680 pacientes com uma história de, no mínimo, 3 meses de sintomas de SII incluindo dor abdominal e função intestinal alterada. Em todos os pacientes, a alteração da função intestinal foi caracterizada por dois de três sintomas de constipação em pelo menos 25% do tempo, especificamente < 3 evacuações/semana, fezes duras ou grumosas ou esforço ao evacuar. Adicionalmente a estes sintomas, 36% dos pacientes tiveram no mínimo um dos seguintes sintomas, pelo menos 25% do tempo: > 3 evacuações/dia, fezes moles ou líquidas ou urgência em defecar. Um período inicial de 4 semanas sem placebo foi seguido por um período de tratamento com a duração de 12 semanas. Os pacientes classificaram a sua resposta semanal usando a Avaliação Global Individual (AGI) do Alívio, que levou em consideração o bem-estar global, sintomas da dor e do desconforto abdominal e função intestinal alterada. O tratamento com ZELMAC esteve associado a uma melhora significativa na AGI do Alívio. Isto é sustentado por várias outras medidas de eficácia relevantes para SII, ou seja, redução na dor/desconforto abdominais, redução no número de dias com distensão significativa, aumento no número de evacuações, melhora da consistência das fezes e redução do número de dias sem evacuações.

O início de ação, conforme avaliado pela AGI do Alívio, foi observado precocemente, em uma semana depois do início do tratamento e manteve-se durante o período de tratamento de 12 semanas. A gravidade dos sintomas dos pacientes, a utilização de antidepressivos tricíclicos ou de inibidores seletivos da recaptção da serotonina ou a ingestão diária de fibras alimentares não pareceu afetar a eficácia do ZELMAC.

ZELMAC não teve um efeito no intervalo QTc, em comparação ao placebo. Isto foi consistente com os resultados pré-clínicos.

Em um estudo aberto, com a duração de 12 meses, 579 pacientes foram tratados com ZELMAC, tendo completado o estudo 53% dos mesmos. Entre os pacientes que responderam no mês três, 59% ainda responderam após os 12 meses de tratamento. O perfil de segurança e tolerabilidade foi semelhante ao observado durante os estudos de fase 3, controlados por placebo.

Indicações

Síndrome do Intestino Irritável

ZELMAC é indicado para mulheres com diagnóstico de Síndrome do Intestino Irritável, com até 55 anos de idade, sem doenças cardiovasculares conhecidas ou fatores de risco para elas.

Contra-indicações

Hipersensibilidade ao tegaserode ou a qualquer um dos excipientes.

Insuficiência hepática grave ou moderada.

Insuficiência renal grave.

ZELMAC não deve ser utilizado em pacientes com doença cardiovascular isquêmica e pacientes com risco aumentado de eventos cardiovasculares isquêmicos, indicados pela presença de fatores de risco.

Modo de usar e cuidados de conservação depois de aberto

A dose recomendada de ZELMAC é um comprimido de 6 mg duas vezes por dia. ZELMAC deve ser tomado por via oral antes de uma refeição por até 12 semanas.

Guardar o produto na embalagem original e em lugar seguro.

Posologia

Idosos - o uso em pacientes idosos não é recomendado e deve restringir-se a mulheres com menos de 55 anos de idade.

Pacientes pediátricos - a segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Por este motivo, a sua utilização nesta população de pacientes não é recomendada.

Pacientes com insuficiência hepática - não é necessário um ajuste posológico em pacientes com insuficiência hepática leve. Entretanto, recomenda-se precaução durante o uso de tegaserode nessa população de pacientes.

Apesar da insuficiência hepática leve a moderada não alterar significativamente a farmacocinética de tegaserode, uma piora da função hepática (cujos indicadores são albumina sérica diminuída e ácidos dihidroxi e trihidroxi biliares aumentados) pode resultar em exposição elevada ao tegaserode (ver "Farmacocinética").

O tegaserode não foi estudado adequadamente em pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave e portanto não é recomendado nesses pacientes (ver "Farmacocinética").

Pacientes com insuficiência renal - não é necessário ajuste de doses em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. Tegaserode não é recomendado em pacientes com insuficiência renal grave (ver "Farmacocinética").

Advertências

Em uma revisão externa dos estudos clínicos, treze casos (13/11.614; 0,11%) de eventos cardiovasculares isquêmicos, como infarto do miocárdio, angina instável ou acidente vascular cerebral foram observados em pacientes em tratamento com ZELMAC. Um

evento foi observado em um paciente do grupo placebo (1/7.031; 0,01%). Uma segunda revisão externa confirmou um desequilíbrio numérico. Os eventos no grupo de ZELMAC foram principalmente observados em pacientes com doença cardiovascular isquêmica ou fatores de risco cardiovasculares pré-existent. Médicos e pacientes devem estar atentos sobre o potencial para eventos como este neste grupo de pacientes. Não foi estabelecida a relação causal entre o uso de ZELMAC e esses eventos.

ZELMAC não deve ser iniciado em pacientes que estão apresentando ou apresentam diarreia freqüentemente.

Pacientes que apresentam diarreia grave durante o tratamento com ZELMAC (ver “Reações adversas a medicamentos”) devem ser orientados a consultar o médico.

ZELMAC deve ser descontinuado imediatamente em pacientes que desenvolvem hipotensão ou síncope (ver “Reações adversas a medicamentos”).

ZELMAC contém lactose, portanto, pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência grave de lactase ou má absorção de glicose-galactose não devem tomar esse medicamento.

Gravidez e lactação

ZELMAC enquadra-se na categoria B de risco de gravidez.

Dados sobre um número limitado (n=15) de grávidas expostas indicam a ausência de efeitos adversos do tegaserode na gravidez ou na saúde do feto e do recém-nascido. Até agora, não estão disponíveis outros dados epidemiológicos relevantes. Os estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos no que diz respeito a gravidez, desenvolvimento embrio-fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. No entanto, face a experiência limitada em humanos, a utilização de ZELMAC durante a gravidez não é recomendada.

O tegaserode é excretado no leite de ratos fêmeas lactantes com uma razão leite-plasma elevada. Dado que também pode ser excretado no leite humano, o ZELMAC não deve ser prescrito a mulheres que estão amamentando.

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

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos ou de utilizar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos ou de utilizar máquinas.

Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco

Pacientes idosos

O uso em pacientes idosos não é recomendado e deve restringir-se a mulheres com menos de 55 anos de idade.

Crianças

A segurança e a eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas. Por este motivo, a sua utilização nesta população de pacientes não é recomendada.

Interações medicamentosas

Não foram identificadas interações medicamentosas clinicamente relevantes em estudos específicos de interações fármaco-fármaco ou após a utilização concomitante durante o programa do desenvolvimento clínico do tegaserode.

Com base nos dados disponíveis atualmente, quando ZELMAC é co-administrado com outros fármacos, não são necessários ajustes posológicos para nenhum dos fármacos.

Reações adversas a medicamentos

Síndrome do Intestino Irritável

Em estudos controlados por placebo, que envolveram 2.198 pacientes tratados com tegaserode durante um período de até 12 semanas a frequência de efeitos adversos nos pacientes que tomavam tegaserode foi semelhante à observada nos que tomavam o placebo, com exceção da diarreia.

A diarreia foi relatada como um efeito adverso por 11,7% dos pacientes em tratamento com o tegaserode nos ensaios clínicos, enquanto o valor correspondente para o placebo foi de 5,4%. Mesmo na subpopulação com mais de 3 evacuações/dia ou fezes moles/líquidas até 25% do tempo no início, a frequência na qual a diarreia foi reportada como um efeito adverso durante o tratamento foi apenas ligeiramente superior.

Na maioria dos casos ocorreu logo após o início do tratamento (média de 9 dias), foi transitória (duração média de 2 dias), mais frequentemente observada como um episódio único durante o período de tratamento de 12 semanas, e resolveu-se com a continuação da terapêutica. A taxa de descontinuação dos estudos devido a diarreia foi baixa (1,6% nos pacientes tratados com tegaserode e 0,5% no grupo do placebo).

Em estudos clínicos, um número pequeno de pacientes (0,04%) apresentaram diarreia clinicamente significativa com hospitalização, hipovolemia, hipotensão e necessidade de infusão intravenosa de fluidos. A diarreia pode ser a resposta farmacológica ao ZELMAC.

A frequência da maioria dos outros efeitos adversos que ocorreram nos ensaios clínicos foi semelhante nos pacientes tratados com tegaserode e com placebo. Incluíram queixas gastrointestinais (ex. dor abdominal, náusea, flatulência), cefaléias, tonturas, dor lombar e sintomas semelhantes aos de gripe.

Banco de dados (análise conjunta)

Nos ensaios clínicos de Síndrome do Intestino Irritável, tegaserode não foi associado a alterações nos intervalos do ECG.

Em uma revisão externa dos estudos clínicos, treze casos (13/11.614; 0,11%) de eventos cardiovasculares isquêmicos, como infarto do miocárdio, angina instável ou acidente vascular cerebral foram observados em pacientes em tratamento com ZELMAC. Um evento foi observado em um paciente do grupo placebo (1/7.031; 0,01%). Uma segunda revisão externa confirmou um desequilíbrio numérico. Eventos no grupo de ZELMAC foram principalmente observados em pacientes com doença cardiovascular isquêmica ou fatores de risco cardiovasculares pré-existent. Não foi estabelecida a relação causal entre o uso de ZELMAC e esses eventos.

Experiência pós-comercialização

Relatos espontâneos de efeitos adversos que ocorrem com o uso de ZELMAC incluem casos muito raros de: hipopotassemia secundária à diarreia, colite isquêmica, hepatite, aumento dos níveis de transaminases e bilirrubina. Adicionalmente, as seguintes reações de hipersensibilidade ocorreram com o uso de ZELMAC: casos raros de “rash”, urticária e prurido, e casos muito raros de reações alérgicas tipo -1 graves.

Foram relatados eventos isquêmicos cardiovasculares. A maioria destes eventos foi observada em pacientes com fator de risco cardiovascular subjacente (quando esta informação estava disponível). Embora relatos de alguns dos eventos cardiovasculares mostrem que estes ocorreram em torno do início do tratamento com ZELMAC, nenhum paciente específico ou evento característico pôde ser identificado.

Não foi estabelecida relação causal entre os casos relatados de eventos isquêmicos, hepatite, aumento dos níveis de transaminases e bilirrubina e ZELMAC.

A análise conjunta de um estudo epidemiológico não demonstrou desequilíbrio quanto aos eventos cardiovasculares isquêmicos entre pacientes que iniciaram ZELMAC (n=52,229) e um grupo comparador (n=52,229).

Atenção: este é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis para comercialização, efeitos indesejáveis e não conhecidos podem ocorrer.

Superdose

Sinais e sintomas

Não há experiência de intoxicação aguda com o tegaserode. Contudo, com base nos resultados obtidos em voluntários saudáveis a quem se administraram doses únicas orais equivalentes a 116 mg de tegaserode, os sinais e sintomas na superdose podem incluir diarreia, cefaléias, dor abdominal intermitente e hipotensão ortostática.

Tratamento

É improvável que o tegaserode seja removido por meio de diálise devido ao seu volume de distribuição elevado e à sua extensa ligação às proteínas plasmáticas. Na eventualidade de uma superdose, deve ser aplicada terapia sintomática e de suporte adequada.

Armazenagem

ZELMAC deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

A data de validade está impressa no cartucho. Não utilize o produto após a data de validade.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Reg. MS - 1.0068.0185

Farm.Resp.: Marco A. J. Siqueira – CRF-SP 23.873

Lote, data de fabricação e de validade: vide cartucho.

Fabricado por:

Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça ou

Novartis Farmacéutica SA, Barberà Del Vallès, Barcelona, Espanha

Importado e embalado por: Novartis Biociências S.A.

Av. Ibirama, 518 - Complexos 441/3 – Taboão da Serra – SP

CNPJ: 56.994.502/0098-62 – Indústria Brasileira

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

2008-PSB/GLC-0124-s

MS 05.04.07+ BPI 25.03.08

