



Informe Técnico

Maleato tegaserode

Síndrome intestino irritável



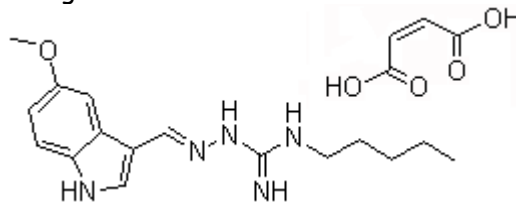
DCB: 09493

CAS: 18918857-6

Fórmula molecular: $C_{16}H_{23}N_5O_4$; $C_{20}H_{27}N_5O_5$

Nome químico: 2-[(5-Methoxy-1H-indole-3-yl)methylene]-N-pentylcarbazimidamide hydrogen maleate

Peso Molecular: 417.46 g/mol



Estrutura química:

Fator de equivalência: 1,39

Para desordens funcionais do intestino, que agem sobre os receptores de serotonina.

Indicação: 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.

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

Histórico: A síndrome do intestino irritável um distúrbio funcional, sem causa anatômica nem lesões que o justifiquem. Por isso, seu diagnóstico é de fundamental importância para excluir a possibilidade de moléstias graves.

Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



Informe Técnico

Os sintomas da síndrome do intestino irritável eram atribuídos a alterações emocionais do portador e caracterizava um distúrbio chamado de colite nervosa. A palavra colite era empregada erradamente nesse caso. O sufixo "ite" indica inflamação. Como a síndrome do intestino irritável é um evento funcional que, ao contrário das doenças orgânicas, não apresenta lesões nem inflamação, não poderia ser chamada de colite. Então, passou a ser usada a expressão síndrome do cólon irritável. Síndrome, porque não é uma doença, mas um conjunto de sinais e sintomas que se manifestam predominantemente no cólon que pareceria, por assim dizer, irritado, nervoso. Mais tarde, porém, verificou-se que o problema estava relacionado com ondas peristálticas anormais e que a falta de coordenação motora não acomete só o cólon, mas outras partes do tubo digestivo. Diante disso, a síndrome deveria ser chamada de esofagogastroenterocolopatia funcional, nome complicado demais. Na língua inglesa, essa síndrome é conhecida como **Irritable Bowel Syndrome**. **Bowel** significa tripa. Ora, chamá-la de "síndrome da tripa irritadiça" também não parecia uma escolha adequada. Por isso, optou-se por síndrome do intestino irritável.

Mecanismos de Ação: 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 0,6mg ou como uma dose oral de 6mg, 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

Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



Informe Técnico

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.

Dosagem / Posologia:

6 mg, duas vezes por dia, antes das refeições.

Contra indicações:

- Problemas do fígado ou dos rins;
- se frequentemente 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 (pressão arterial elevada ou colesterol alto);

Gravidez e Lactação:

Estudos em animais, com doses entre 15 e 51 vezes maiores que a dose usada em humanos, não demonstraram risco ao feto. Contudo, devido os estudos em animais nem sempre predizerem a resposta em humanos, deve ser utilizado durante a gravidez somente quando for comprovadamente necessário.

O tegaserode e seus metabólitos são excretados no leite de ratos com uma relação leite: plasma elevada. Entretanto, não há dados sobre a excreção do fármaco no leite humano. Baseado no potencial tumorigênico do tegaserode, demonstrado em estudo de carcinogenicidade em camundongos, deve-se decidir se a amamentação deve ser descontinuada ou o tratamento suspenso, considerando-se a importância do tratamento da mãe.

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.

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do tegaserode para uso em mulheres abaixo de 18 anos de idade e em homens.

Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



Informe Técnico

Efeitos colaterais:

As principais reações adversas, relacionadas com o uso do tegaserode, são: cefaléia (15%), dor abdominal (12%), diarreia (9%), náusea (8%), flatulência (6%), dor lombar (5%), tontura (4%), trauma acidental (3%), enxaqueca (2%), artropatia (2%) e dor nas pernas (1%).

Interações medicamentosas:

Dados in vitro de interação medicamentosa com o tegaserode não indicaram inibição das isoenzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 e CYP3A4, do citocromo P450, embora a inibição das isoenzimas CYP1A2 e CYP2D6 não possa ser excluída.

Contudo, estudos in vivo não confirmaram interações medicamentosas clinicamente relevantes com o dextrometorfano (substrato protótipo da isoenzima CYP2D6) e com a teofilina (substrato protótipo da isoenzima CYP1A2).

Além disso, não se observou efeito sobre a farmacocinética da digoxina, contraceptivos orais e varfarina. O principal metabólito do tegaserode (ácido 5-metoxiindol-3-carboxílico glicurônico) não inibe, in vitro, a atividade de qualquer das isoenzimas acima, do citocromo P450.6,13,18

O uso do tegaserode deve ser cauteloso nos casos de diarreia, período de gravidez e lactação (não se dispõe de dados em humanos), sangramento, obstrução ou perfuração gastrointestinal (risco de exacerbação), pacientes com doenças cardiovasculares e dor abdominal (recente ou piora súbita).

A duração máxima do tratamento não deve exceder a 12 semanas e este deve ser interrompido se não houver resposta após 4 semanas.

Referência:

Tegaserod. In: Hutchison TA & Shahan DR (Eds): INDEX NOMINUM®.MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, vol. 117, 2003.

Norwegian Institute of Public Health. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2003. Acessado em 16.06.2003: <http://www.whocc.no/atcddd/>

Therapeutics Good Administration. Australian Drug Evaluation Committee. 219th Meeting Recommendations, 4 January 2002. Acessado em 16.06.2003: <http://www.tga.health.gov.au/docs/html/adec/adec0219.htm>

Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br