

**ZELMAC<sup>®</sup>**  
**(tegaserode)**

Novartis Biociências SA  
Comprimidos Simples  
6 mg

**ZELMAC®**  
tegaserode

## **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos de 6 mg. Embalagens com 30 ou 60 comprimidos.

## **VIA ORAL**

## **USO ADULTO**

## **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém 6 mg de tegaserode, equivalente a 8,31 mg de hidrogeno maleato de tegaserode.  
Excipientes: crospovidona, dibehenato de glicerila, hipromelose, lactose monoidratada, dióxido de silício.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. 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.

### **2. 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 melhoria 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, melhoria 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 recaptação 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.

### **Referências Bibliográficas**

1. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the safety and efficacy of SDZ HTF 919 at two dose levels and placebo in subjects with constipation-predominant irritable bowel syndrome. Study No. HTFB 301-E-00. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 10 Dec99. Part IV B, Volume 21, 22, 23, Page 001, 001, 001. [11] (dados em arquivo)

2. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study to assess the safety and efficacy of SDZ HTF 919 at two dose levels and placebo in subjects with constipation-predominant irritable bowel syndrome. Study No. HTFB

351. Novartis Pharmaceuticals Corporation. E. Hanover, USA. 22 Dec 99. Part IV B, Volume 25, 26, 27, Page 373, 001, 001. [12] (dados em arquivo)
3. ZELMAC® (tegaserod, HTF 919) [Tablets 6 mg] Expert Report on the Clinical Documentation. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 08-Feb 00. Part I C, Volume 3, Page 004. [1] (dados em arquivo)
4. Passage of [<sup>14</sup>C]- SDZ HTF 919 into rat milk after single oral administration (60 mg/kg). Study No. DMPK(CH) R98-1298. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 05 Jan 99. Part III G, Volume 15, Page 420. [10] (dados em arquivo)
5. Functional block by HTF919 on cloned HERG channels expressed in mammalian cells. Study No. 998169, Chan Test no 991203-OPW. Chan Test Inc. Cleveland, OH, USA. 10 Jan 2000. Part III F, Volume 14, Page 353. [33] (dados em arquivo)
6. Cardiac action potential parameters in guinea-pig isolated papillary muscle in vitro. Project code: ITU 01401. Quintiles Preclinical Services, Edinburgh, UK. 30 Jun 99. Part III F, Volume 14, Page 361. [34] (dados em arquivo)
7. Comparison of tegaserod (HTF 919) and its main human metabolite with cisapride and erythromycin on cardiac repolarization in the isolated rabbit heart. Georgetown University, Washington D.C. USA. 03 May 99. Part III F, Volume 14, Page 408. [35] (dados em arquivo)
8. Safety Pharmacology: Cardiovascular effects in dogs (oral). Study No. 991112. Novartis Pharma AG. Basel, Switzerland. 10 Jan 2000. Part III F, Volume 15, Page 001. [36] (dados em arquivo)
9. A twelve-month open-label study to assess the safety and long-term efficacy of SDZ HTF 919 in subjects with constipation-predominant irritable bowel syndrome (C-IBS). Study No. HTFB 209. Sandoz Pharma Ltd. Basel, Switzerland. 10 Dec 99. Part IV B, Volume 31, Page 507. [37] (dados em arquivo)

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Mecanismo de ação

**Grupo farmacoterapêutico:** agonista parcial do receptor 5-HT<sub>4</sub> (serotonina tipo-4).

Investigações clínicas demonstraram que tanto as funções motoras como sensoriais 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-HT<sub>4</sub>), no trato gastrointestinal. O tegaserode liga-se com alta afinidade aos receptores 5-HT<sub>4</sub> humanos, não tendo afinidade considerável para os receptores 5-HT<sub>3</sub> ou para os receptores da dopamina. O tegaserode atua como um agonista parcial dos receptores 5-HT<sub>4</sub> neuronais, desencadeando a liberação de outros neurotransmissores dos neurônios sensoriais, tais como o peptídeo gene-relacionado com a calcitonina. Os RNAm dos receptores 5-HT<sub>4</sub> 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.

#### Farmacodinâmica

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

##### Absorção

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  $C_{\text{máx}}$  em aproximadamente 20-40%.

### Distribuição

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

### Metabolismo

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-HT<sub>4</sub>. 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.

### Eliminação

O *clearance* (depuração) plasmático do tegaserode é de  $77 \pm 15$  L/h, com uma meia-vida terminal estimada ( $t_{1/2}$ ) de  $11 \pm 5$  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  $C_{\text{máx}}$  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  $C_{\text{máx}}$  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  $\leq 15$  mL/min/L,  $73 \text{ m}^2$ ).

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 não 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.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Hipersensibilidade ao tegaserode ou a qualquer um dos excipientes.

Insuficiência hepática grave ou moderada.

Insuficiência renal grave.

Zelmac<sup>®</sup> 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.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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<sup>®</sup>. 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> e esses eventos.

Zelmac<sup>®</sup> não deve ser iniciado em pacientes que estão apresentando ou apresentam diarreia frequentemente.

Pacientes que apresentam diarreia grave durante o tratamento com Zelmac<sup>®</sup> (ver “Reações Adversas”) devem ser orientados a consultar o médico.

Zelmac<sup>®</sup> deve ser descontinuado imediatamente em pacientes que desenvolvem hipotensão ou síncope (ver “Reações Adversas”).

Zelmac<sup>®</sup> 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**

Dados sobre a exposição durante a gravidez indicaram 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 à gravidez, desenvolvimento embrio-fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. No entanto, face à experiência limitada em humanos, a utilização de Zelmac<sup>®</sup> durante a gravidez não é recomendada.

Este medicamento pertence à categoria de risco B na gravidez.

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

#### **Lactação**

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<sup>®</sup> não deve ser prescrito a mulheres que estão amamentando.

#### **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.

#### **6. 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<sup>®</sup> é coadministrado com outros fármacos, não são necessários ajustes posológicos para nenhum dos fármacos.

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Zelmac<sup>®</sup> deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação.

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

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

#### **ASPECTO FÍSICO**

O comprimido de Zelmac<sup>®</sup> é esbranquiçado a levemente amarelado com uma superfície levemente áspera, circular, achatado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A dose recomendada de Zelmac<sup>®</sup> é um comprimido de 6 mg duas vezes ao dia. Zelmac<sup>®</sup> deve ser tomado por via oral, antes de uma refeição, por até 12 semanas. A dose máxima diária é de 12 mg.

### **Posologia**

#### **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.

#### **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”).

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

### **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 à 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%) apresentou diarreia clinicamente significativa com hospitalização, hipovolemia, hipotensão e necessidade de infusão intravenosa de fluidos. A diarreia pode ser a resposta farmacológica ao Zelmac<sup>®</sup>.

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), cefaleias, 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.

As reações adversas de estudos clínicos (veja Tabela 1), estão listadas de acordo com o sistema de classificação sistema-órgão do MedDRA. Em cada sistema de classe de órgão, as reações adversas a medicamentos estão listadas por frequência, com as reações mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão listadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente, que utiliza a convenção a seguir (CIOMS III), também está disponível para cada reação adversa a medicamento: muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito rara ( $< 1/10.000$ ), incluindo relatos isolados.

**Tabela 1 – Reações adversas em estudos clínicos**

<b>Distúrbios vasculares</b>	
Muito raros	Hipotensão
<b>Distúrbios gastrointestinais</b>	
Comuns	Distensão abdominal, diarreia, dor abdominal, náusea, flatulência
<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	
Muito comum	Dor de cabeça
Comum	Tontura
<b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conectivo</b>	
Comum	Dor nas costas
<b>Distúrbios gerais e condições no local de administração</b>	
Comum	Sintomas de gripe
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>	
Muito raro	Hipovolemia

#### **Reações adversas de relatos espontâneos pós-comercialização**

As reações adversas a medicamentos a seguir foram identificadas baseadas em relatos espontâneos de pós-comercialização e estão organizadas de acordo com o sistema órgão e classe. Uma vez que essas reações foram reportadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, não é sempre possível estimar a frequência de modo confiável.

**Distúrbios vasculares:** colite isquêmica;

**Distúrbios do sistema imunológico:** *rash*, urticária, prurido, reações alérgicas tipo-1;

**Distúrbios hepatobiliares:** hepatite, testes da função hepática elevados;

**Distúrbios metabólicos e nutricionais:** hipocalemia.

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).

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

## **10. SUPERDOSE**

**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, cefaleias, 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.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

MS - 1.0068.0185

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

**Importado por:**

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90 - São Paulo – SP

CNPJ: 56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

**Fabricado por:**

Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça ou

Novartis Farmacéutica S.A., Barberà Del Vallès, Barcelona, Espanha

**Embalado por:** Anovis Industrial Farmacêutica Ltda., Taboão da Serra, SP

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

**Venda sob prescrição médica**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 15/01/2015.**



CDS 31.01.11

2010-PSB/GLC-0346-s

VPS4



### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
10/04/2013	0272382134	MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	VPS2	- 6 MG COM BL AL/AL x 30 - 6 MG COM BL AL/AL x 60
09/04/2014	0267068142	MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Dizeres Legais	VPS3	- 6 MG COM BL AL/AL x 30 - 6 MG COM BL AL/AL x 60
20/01/2015		MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2015	0041240156	Alteração Local de Embalagem Primária.	15/01/2015	- Dizeres Legais	VPS4	- 6 MG COM BL AL/AL x 30 - 6 MG COM BL AL/AL x 60