



Cloridrato de Lorcaserina Hemihidratada

Propriedades

A lorcaserina é uma molécula pequena com agonismo seletivo sobre o receptor serotoninérgico 5-HT_{2c}. Essa substância possui seletividade funcional da ordem de 15 e 100 vezes mais pelo receptor 5-HT_{2c} que pelos receptores 5-HT_{2a} e 5-HT_{2b}, respectivamente. O aumento da atividade serotoninérgica no sistema nervoso central (SNC) por meio do estímulo do receptor 5-HT_{2c} modula o balanço calórico por intermédio da ativação da via do sistema POMC (Pró-opiomelanocortina), promovendo o aumento do catabolismo pelos efetores de segunda ordem, tais como TRH, CRH, MC4R, entre outros. Em humanos, alguns estudos sugerem que o agonismo do receptor 5-HT_{2c} pode aumentar a taxa metabólica basal e a termogênese, enquanto outros não corroboram esse achado.

Embora o mecanismo de ação exato seja desconhecido, acredita-se que envolva a ativação seletiva de receptores 5-HT_{2C} nos neurônios anorexígenos da POMC (pró-opiomelanocortina) no núcleo arqueado do hipotálamo. Isto resulta na diminuição da ingestão alimentar e na promoção da saciedade, pela liberação do hormônio estimulante de alfa melanocitos que atua sobre os receptores de melanocortina 4 (MC4R).

A Lorcaserina é absorvida a partir do trato gastrointestinal com pico de concentração plasmática ocorrendo 1,5 - 2 horas após a administração oral. E tem uma meia-vida plasmática de aproximadamente 11 horas. O estado estacionário ou platô de concentração é atingido dentro de 3 dias após administração da dose usual (10mg) duas vezes ao dia, com ligação às proteínas plasmáticas de aproximadamente 70%.

Lorcaserina tem metabolismo hepático extensivo produzindo compostos inativos. Os metabólitos são eliminados principalmente pela urina (92,3%) e alguns pelas fezes (2,2%). O sulfamato de Lorcaserina (M1) é o principal metabólito que circula no plasma e o N-carbamoil glucuronido lorcaserina (M5) é o principal metabólito na urina. Outros metabólitos menores, que são ambos excretados na urina, são os conjugados de glucuronido ou sulfato. O volume de distribuição não foi determinado, mas a lorcaserina é transportada ao sistema nervoso central e ao líquido cefalorraquidiano em seres humanos.

Indicação

É indicado para o tratamento da obesidade como adjuvante de uma dieta com baixas calorias e aumento da atividade física, para o controle crônico do peso em pacientes adultos com índice de massa corporal inicial (IMC) de: 30 kg/m² ou maior (obeso) ou 27 kg / M ou maior (excesso de peso) na presença de pelo menos uma condição comórbida relacionada ao peso (por exemplo, hipertensão, dislipidemia, diabetes tipo 2).

Posologia

A dosagem indicada de Lorcaserina é de 10mg 1 ou 2x dia.

Efeitos evidentes após 12 semanas de uso (3 meses).

Descontinuar o uso se não houver perda de peso de no mínimo 5% após 12 semanas.

Reações adversas

As reações adversas mais comuns incluem hipoglicemia, cefaléias, dor nas costas, fadiga, diminuição dos linfócitos, infecção do trato respiratório superior e nasofaringite. Além disso, não foi estabelecida a segurança e a eficácia da co-administração com outros produtos para perda de peso e não foram estabelecidos efeitos cardiovasculares na mortalidade e na morbidade.

A lorcaserina é uma droga serotoninérgica. Foram notificados o desenvolvimento de uma síndrome de serotonina potencialmente mortal ou de reações semelhantes à da Síndrome Neuroléptica Maligna (NMS). Os sintomas da síndrome podem incluir alterações no estado mental (por exemplo, agitação, alucinações, coma), instabilidade autonômica (por exemplo, taquicardia, pressão arterial lábil, hipertermia), aberrações neuromusculares (ex. Hiperreflexia, incoordenação) e / ou sintomas gastrointestinais (vômito, diarreia). A síndrome da serotonina, na sua forma mais grave, pode assemelhar-se à síndrome neuroléptica maligna, que inclui hipertermia, rigidez muscular, instabilidade autonômica com possível flutuação rápida de sinais vitais e alterações no estado mental.

Os doentes devem ser monitorizados quanto ao aparecimento da síndrome da serotonina ou sinais e sintomas semelhantes aos NMS.

Foi notificada também doença valvular cardíaca regurgitante, que afeta principalmente as válvulas mitral e / ou aórtica, em doentes que tomaram fármacos serotoninérgicos com atividade agonista dos receptores 5-HT_{2B}. Acredita-se que a etiologia da doença valvar regurgitante seja a ativação de receptores 5-HT_{2B} em células intersticiais cardíacas. A Lorcaserina não foi estudado em doentes com insuficiência cardíaca congestiva ou hemodinamicamente significativa doença valvular cardíaca. Os dados preliminares sugerem que os receptores 5HT_{2B} podem ser sobre-expressos em insuficiência cardíaca congestiva. Portanto, o medicamento deve ser usado com precaução em pacientes portadores dessa doença.

Contra-indicações

Lorcaserina é contra-indicado durante a gravidez, porque a perda de peso não oferece qualquer benefício potencial para uma mulher grávida e pode resultar em dano fetal. A exposição materna à lorcaserina no final da gravidez em ratos resultou em menor peso corporal na prole que persistiu até a idade adulta. Se esta droga for usada durante a gravidez, ou se a paciente ficar grávida enquanto toma esta droga, o paciente deve ser informado do perigo potencial da perda de peso maternal ao feto.

Lorcaserina também é contra-indicado em pacientes abaixo de 18 anos.

Interações medicamentosas

Com base no mecanismo de ação e no potencial teórico da síndrome serotoninérgica, deve haver extrema precaução em combinação com outras drogas que podem afetar os sistemas neurotransmissores serotoninérgicos, incluindo, mas não se limitando a triptanos, medicamentos utilizados para tratar humor, ansiedade, distúrbios psicóticos ou do pensamento, incluindo antidepressivos tricíclicos, bupropiona, lítio, inibidores seletivos da

recaptação da serotonina, inibidores seletivos da recaptação da serotonina-norepinefrina, inibidores da monoaminoxidase ou antipsicóticos, carbergolina, linezolid, tramadol, dextrometorfano, suplementos como triptofano ou St John's wort, medicamentos para disfunção erétil.

Deve-se ter cuidado ao administrar a Lorcaserina junto com fármacos substratos do citocromo P450 já que a lorcaserina pode aumentar a exposição destes fármacos.

Aplicação de fator de correção

O medicamento inovador neste caso tem como insumo ativo a lorcaserina cloridrato na forma hemi-hidratada: Cada comprimido contém 10,4 mg de cloridrato de lorcaserina hemi-hidratado, equivalente a 10,0 mg de cloridrato de lorcaserina anidro. Fica claro assim que nos estudos clínicos foram estabelecidas doses em termos de cloridrato de lorcaserina anidra.

Porém, há possibilidade de encontrarmos disponível no mercado o insumo tanto na forma anidra, como também a molécula hemi-hidratada, tal como a utilizada no medicamento de referência. Assim, somente nestes casos (aquisição de insumo da forma hemi-hidratada) haverá necessidade de aplicar fator de equivalência do sal hidratado em relação ao sal anidro. Portanto nesse caso, será aplicado somente o fator de umidade.

Referências bibliográficas

1. Christopher R., Morgan M. Ferry J., Rege B., Tang Y., Kristensen A., Shanahan W. R., Single-and Multiple-dose Pharmacokinetics of a Lorcaserin Extended release Tablet, *Clinical Therapeutics*, October 2016, vol 18, number 10, p.2227-2238.
2. O'Neil P., Smith S. R., Weissman N. J., Fidler M. C., Sacher M., Zhang J., Raedther B., Anderson C. M. Shanahan W. R. Randomized Placebo-controlled clinical Trial os lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOMM-DM study, *Obesity Journal*, July 2012, vol. 20, number 7, p.1426-1436.
3. Faria A. M., Mancini M. C., Melo M. E., Cercato C., Halpern A. Progressos recentes e novas perspectivas em farmacoterapia da obesidade, *Arq Bras Endocrinol Metab*, 2010, vol. 54, numero 6, p. 516-529.
4. Crhogan et al., A randomized, open-label piloto f the combination of low-level laser therapy and lorcaserin for weight loss, *BMC obesity*, 2016, vol. 3, number 42.
5. Highlights of prescribing information: Belviq. Disponível em <https://www.belviq.com/-/media/Files/BelviqConsolidation/PDF/Belviq_Prescribing_information-pdf.pdf?la=en>.
6. Aplicação de fator de correção para Lorcaserina cloricdrato. Disponível em : <http://www.anfarmag.org.br/ler-comunicado/aplicacao-de-fator-de-equivalencia-para-lorcaserina-cloridrato>.