



fumarato de cetotifeno

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.

Solução oral (gotas)

1 mg/mL

fumarato de cetotifeno
Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES

Solução oral (gotas) de 1 mg/mL: frasco com 30 mL + conta-gotas

USO ORAL

USO PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 MESES

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução oral (20 gotas) contém:

cetotifeno 1 mg (correspondente a 1,38 mg de fumarato de cetotifeno)

veículo q.s.p. 1 mL

(ácido cítrico, fosfato de sódio dibásico heptahidratado, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, água purificada)

Cada gota contém 0,05 mg de cetotifeno.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Tratamento preventivo da asma brônquica, especialmente quando associadas com sintomas atópicos.

O cetotifeno não é eficaz para suprimir crises de asma já estabelecidas. Este medicamento não é um substituto para o tratamento com corticosteroides (inalatórios ou sistêmicos), quando corticosteroides são indicados no tratamento da asma.

Prevenção e tratamento de distúrbios alérgicos multi-sistêmicos:

- urticária crônica;
- dermatite atópica;
- rinite alérgica e conjuntivite.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O cetotifeno possui propriedades que o permitem ser profilático cronicamente na asma brônquica e eficaz no tratamento e prevenção de outras desordens alérgicas, como rinite alérgica, conjuntivite alérgica, alergia a alimentos e urticária. O cetotifeno oral 1 mg, duas vezes ao dia, é particularmente conveniente no controle de múltiplas alergias encontradas em pacientes com atopia.

O cetotifeno em dosagens de 1 a 4 mg tem sido eficaz no tratamento de rinite alérgica e rinite alérgica sazonal. Doses de 1 mg oral a cada 12 horas por 3 meses foram eficazes num estudo aberto com 26 pacientes com rinite alérgica devido a contaminantes industriais. O medicamento diminuiu significativamente a intensidade da rinite, obstrução nasal, coriza e tosse após 1 mês ($p < 0,001$). Dois e quatro miligramas de cetotifeno foram eficazes no tratamento de rinite alérgica sazonal em um estudo duplo-cego, controlado por placebo.

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo demonstrou que o cetotifeno via oral foi eficaz no tratamento profilático da asma alérgica em crianças e adultos. O cetotifeno também mostrou eficácia na profilaxia contra diferentes tipos de asma intrínseca, asma extrínseca e asma noturna, com melhorias observadas após 12 semanas de tratamento.

Um estudo duplo cego controlado por placebo, envolvendo 26 pacientes, demonstrou ser o cetotifeno significativamente melhor que o placebo (7/13 dos pacientes protegidos comparado a 2/13 no grupo placebo) na prevenção de reações alérgicas alimentares. Treze pacientes receberam cetotifeno 2 mg diários e 13 foram submetidos ao mesmo tratamento com placebo. Os pacientes foram testados com um alimento alérgeno 12 horas após a dose.

Um estudo comparativo entre cetotifeno e clemastina no tratamento de dermatite atópica entre 284 pacientes demonstrou eficácia superior do cetotifeno na redução do prurido e de outros sintomas

dermatológicos. Na prevenção da urticária aguda e crônica o cetotifeno mostrou-se eficaz em doses de 3 a 12 mg diárias.

Referências Bibliográficas

- 1) LPCraps. Immunologic and therapeutic aspects of ketotifen. *J Allergy Clin Immunol.* 1985; 76 (2 Pt 2): 389-93
- 2) ADe La Torre. El ketotifeno en las rinopatias alergicas. *Alergia* 1985; 32: 31-36.
- 3) FHorak MHussarek. Controlled clinical trial of an oral anti-allergic agent. *Praxis.* 1977; 66: 1321-1324.
- 4) GCarpentiere, SMarino FCastello et-al. Effect of ketotifen on the time-course of methacholine-induced bronchoconstriction. *Curr Ther Res* 1989; 45: 1071-1076.
- 5) ARackham,CABrown, RKChandra et al. A Canadian multicenter study with Zaditen (ketotifen) in the treatment of bronchial asthma in children aged 5 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:286-296.
- 6) VSpicak. Oral prophylaxis of bronchial asthma in children. *Respiration* 1980; 39 (suppl 1): 18-19
- 7) PDorrow, WSchiess. Influence of ketotifen on the airway responsiveness in asthmatics. *J Asthma* 1984; 21: 81-88
- 8) JOWarner, SJGoldsworthy. Ketotifen in childhood allergic disease. *Clin Allergy* 1982; 12(suppl): 21-27
- 9) TCMedici PRadielovic JMorley. Ketotifen in the prophylaxis of extrinsic bronchial asthma: a multicenter controlled double-blind study with a modified-release formulation. *Chest* 1989; 96: 1252-1257.
- 10) WKPodleski TM ZelenakJL Schmidt. Long term trial of ketotifen in bronchial asthma. *Ann Allergy* 1984; 52: 406-410
- 11) BWuethrich. Protective effect of ketotifen and disodium cromoglycate against bronchoconstriction induced by aspirin, benzoic acid or tartrazine in intolerant asthmatics. *Respiration* 1979; 37: 224-227.
- 12) ASzczeplik GCzerniawska-Mysik MSerwonska et al Inhibition by ketotifen of idiosyncratic reactions to aspirin. *Allergy* 1980; 35: 421-424.
- 13) ASzczeplik GCzerniawska-Mysik MSerwonska et al. Inhibition of idiosyncratic reactions to aspirin by ketotifen. *Respiration.* 1980; 39(suppl 1): 24-25.
- 14) JCDelaney. The effect of ketotifen on aspirin-induced asthmatic reactions. *Clin Allergy* 1983; 13: 247-251.
- 15) MCarnimeo OResta MPFoschino-Barbaro et al. Protective effect of ketotifen against bronchoconstriction induced by ASA inhalation. *Curr Ther Res* 1981; 30: 807-811
- 16) DWheatley. Ketotifen in hay fever and allergic rhinitis. *Practitioner* 1984; 228: (1393): 685-6
- 17) EZawisza JBlinowski. Zaditen (ketotifen) in the treatment of hay fever and vasomotor rhinitis. *Otolaryngol Pol.* 1985; 39(5): 396-9.
- 18) AEI-Hefny. Treatment of wheezy infants and children with ketotifen. *Pharmatherapeutica* 1983; 3: 388-392.
- 19) PMolkhouse CDupont. Keotifen treatment of atopic dermatitis and other food allergy diseases. *Allergy* 1989; 44 (suppl 9): 117-123.
- 20) ALBoner CRichelli IAIntolini et al. The efficacy of ketotifen in a controlled double-blind food challenge study in patients with food allergy. *Ann Allergy* 1986; 57: 61-64.
- 21) HYoshida MNimura HUeda SImaura SYamamoto S AKukita. Clinical evaluation of ketotifen on atopic dermatitis: a comparative multicenter double-blind study of ketotifen and clemastine. *Ann Allergy* 1989; 62(6): 507-512
- 22) SPMcClean EEAReaza MALett-Brown Lett-Brown et al. Refractory cholinergic urticaria successfully treated with ketotifen. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 738-741.
- 23) BMCzarnetzkiA. Double-blind cross-over study of the effect of ketotifen in urticaria pigmentosa. *Dermatologica* 1983; 166: 44-47.
- 24) DOHustonRBBresslerMKaliner et al. Prevention of mast-cell degranulation by ketotifen in patients with physical urticarias. *Ann Intern Med* 1986; 104: 507-510.
- 25) PPhanuphak. Double-blind, placebo-controlled study of ketotifen in chronic urticaria. *Immunol Allerg Pract* 1987; 9: 138-143

- 26) NCarnimeo OResta MPFoschino-Barbaro et al. Long-term treatment with oral ketotifen in bronchial asthma: short report. Curr Ther Res 1981; 30: 812-816

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: outros anti-histamínicos para uso sistêmico, ATC código: R06AX17. O cetotifeno é um fármaco antiasmático não-broncodilatador, que inibe os efeitos de certas substâncias endógenas conhecidas por serem mediadoras inflamatórias e, portanto, exerce atividade antialérgica. As experiências laboratoriais revelaram as seguintes propriedades do cetotifeno, que podem contribuir para sua atividade antiasmática:

- inibição da liberação de mediadores alérgicos, como a histamina e os leucotrienos.
- supressão da ativação dos eosinófilos pelas citocinas recombinantes humanas e consequente supressão da entrada de eosinófilos nos locais de inflamação.
- inibição do desenvolvimento da hiperatividade das vias aéreas associada à ativação das plaquetas pelo FAP (Fator de Ativação de Plaquetas) ou causada pela ativação neural que se segue à administração de fármacos simpatomiméticos ou à exposição a um alérgeno.

O cetotifeno é uma substância antialérgica potente que possui propriedades bloqueadoras não competitivas dos receptores H1 da histamina. Portanto, também pode ser administrado em lugar dos antagonistas clássicos dos receptores H1 da histamina.

Farmacocinética

Absorção

Após administração oral, a absorção de cetotifeno é quase completa. A biodisponibilidade chega a aproximadamente 50% pelo efeito de primeira passagem de cerca de 50% no fígado. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 2 a 4 horas.

Distribuição

A ligação a proteínas é de 75%.

Biotransformação

O metabólito principal é o cetotifeno-N-glicuronídeo, praticamente inativo.

Eliminação

O cetotifeno é eliminado bifasicamente, com meia-vida curta de 3 a 5 horas e meia-vida mais longa de 21 horas. Cerca de 1% da substância é excretada inalterada na urina em até 48 horas e 60% a 70% como metabólitos.

Efeito da alimentação

A biodisponibilidade do cetotifeno não é influenciada pela ingestão de alimentos. Portanto este medicamento pode ser tomado com ou sem alimento. Entretanto um perfil suave da concentração plasmática pode ser observado quando administrado com refeições.

Populações especiais

Crianças

O padrão do metabolismo em crianças é o mesmo que em adultos, mas o *clearance* é maior em crianças. Crianças maiores de 3 anos de idade, portanto, requerem a mesma dose diária que adultos.

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos farmacocinéticos relevantes com cetotifeno em pacientes com insuficiência hepática. Uma vez que o cetotifeno é metabolizado pelo fígado, sua glucuronação pode ser prejudicada na insuficiência hepática grave. O *clearance* do cetotifeno provavelmente será reduzido em pacientes com insuficiência hepática grave e a possibilidade de acúmulo do fármaco inalterado não pode ser excluída.

Insuficiência renal

Não foram realizados estudos farmacocinéticos relevantes com cetotifeno em pacientes com insuficiência renal. Entretanto, considerando que 60 – 70% da dose é excretada na urina como metabólitos, um aumento do risco de reações adversas devido ao acúmulo de metabólitos não pode ser excluído.

Estudos clínicos

O cetotifeno é um produto estabilizado. Não há estudos clínicos novos.

Dados de segurança pré-clínicos**Toxicidade aguda**

O cetotifeno revelou toxicidade oral aguda moderada em animais.

Mutagenicidade

O cetotifeno e/ou seus metabólitos foram desprovidos de potencial genotóxico, quando investigados *in vitro* para indução da mutação do gene em *Salmonella typhimurium* para aberrações cromossômicas em células V79 de hamsters chineses ou para danos primários no DNA em culturas de hepatócitos de ratos. Não se observou atividade clastrogênica *in vivo* (análises citogenéticas de células de medula óssea em hamsters chineses, ensaios de micronúcleos de medula óssea em camundongos). Igualmente, não houve evidências de efeitos mutagênicos nas células germinativas de camundongos machos no teste de dominância letal.

Carcinogenicidade

Em ratos tratados continuamente por 24 meses, doses máximas toleradas de cetotifeno de 71 mg/kg/dia não revelaram potencial carcinogênico.

Nenhuma evidência de tumor foi observada em camundongos tratados com um regime de dose de até de 88 mg/kg de peso corpóreo em um período de 74 semanas.

Toxicidade na reprodução

Não se observou potencial embriotóxico ou teratogênico de cetotifeno em ratos ou coelhos. Em ratos machos tratados por 10 semanas (i. e., mais do que um ciclo de espermatogênese completo) antes do acasalamento, a fertilidade não foi afetada com uma dose de 10 mg/kg/dia.

Tratamento em ratos machos com dose oral tóxica (50 mg/kg/dia) por 10 semanas antes do acasalamento resultou em diminuição da fertilidade. A fertilidade não foi prejudicada em doses relevantes para uso humano. A fertilidade de ratas, bem como o desenvolvimento pré-natal, gravidez e desmame da prole, não foram afetados pelo tratamento com cetotifeno em dose oral com níveis de até 50 mg/kg/dia, embora toxicidade não específica de fêmeas grávidas tenham sido observadas na dose de 10 mg/kg e acima da mesma. Igualmente, não se encontrou nenhuma reação adversa do tratamento na fase perinatal. Por causa da toxicidade materna, houve decréscimo na sobrevivência dos filhotes e observou-se ganho de peso durante os primeiros dias de desenvolvimento pós-natal, com nível de dose alta de 50 mg/kg/dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida ao cetotifeno ou a quaisquer excipientes (vide “**Composição**”).

Epilepsia ou história de convulsões (vide “**Advertências e Precauções**”).

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Convulsões foram reportadas durante o tratamento com cetotifeno. Como o cetotifeno pode diminuir o limiar da crise, o mesmo é contraindicado em pacientes com história de epilepsia (vide “**Contraindicações**”).

Quando foi iniciado o tratamento em longo prazo com cetotifeno, os medicamentos antiasmáticos, profiláticos e sintomáticos já em uso não devem ser subitamente retirados. Isto se aplica especialmente a corticosteroides sistêmicos, pela possível existência de insuficiência adrenocortical nos pacientes esteroide-dependentes; em tais casos, a recuperação de uma resposta adreno-hipofisária normal ao estresse pode levar até um ano. Em raros casos de pacientes que recebiam cetotifeno concomitantemente

com agentes antidiabéticos orais (biguanidas), observou-se queda reversível na contagem de trombócitos. Portanto, deve-se fazer contagens de trombócitos em pacientes sob tratamento concomitante com biguanidas.

Gravidez e lactação

Gravidez

Embora o cetotifeno não apresente efeito sobre a gravidez e sobre o desenvolvimento peri ou pós-natal em animais, nas doses toleradas por animais, não se estabeleceu sua segurança na gravidez humana. O cetotifeno não deve ser administrado na gravidez, exceto se claramente necessário e se os benefícios superarem os potenciais riscos.

Categoria de risco na gravidez C.

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

Lactação

O cetotifeno é excretado no leite de ratas. Enquanto não há dados disponíveis em humano, é provável que esta droga também seja excretada no leite humano, e, portanto, as mães que recebem cetotifeno não devem amamentar.

Mulheres em idade fértil

Não há dados que suportam quaisquer recomendações especiais em mulheres em idade fértil.

Fertilidade

Não há dados disponíveis sobre o efeito de cetotifeno na fertilidade de seres humanos (para dados de animais ver “Características Farmacológicas - Dados de segurança pré-clínicos”).

Alteração na capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas

Nos primeiros dias de tratamento com cetotifeno, as reações reflexas dos pacientes podem ser diminuídas e, portanto, é necessário ter cautela na condução de veículos ou operação de máquinas.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações observadas resultando em uso concomitante não recomendado

Agentes antidiabéticos orais

Em raros casos de pacientes que recebiam cetotifeno concomitantemente com agentes antidiabéticos orais (biguanidas), observou-se queda reversível na contagem de trombócitos. Portanto, deve-se fazer contagens de trombócitos em pacientes sob tratamento concomitante com biguanidas (vide “Advertências e Precauções”).

Interações antecipadas a serem consideradas

Medicamentos que causam depressão do SNC

O cetotifeno pode potencializar os efeitos de depressores do Sistema Nervoso Central (SNC), anti-histamínicos e álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

Prazo de validade: 24 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.

Características físicas e organolépticas

Este medicamento se apresenta na forma de solução incolor, límpida, inodora, de sabor levemente amargo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso em crianças

As observações clínicas refletem os achados farmacocinéticos e indicam que as crianças podem requerer uma posologia semelhante aos adultos, a fim de obter melhores resultados (vide “**Características Farmacológicas - Farmacocinética**”).

Crianças de 6 meses a 3 anos

Solução oral (gotas)

Cada mL de cetotifeno solução oral (gotas) contém 20 gotas.

0,05 mg (= 1 gota da solução oral) por quilo de peso corporal, duas vezes ao dia (pela manhã e à noite).

Exemplo: uma criança que pesa 10 kg deve receber 10 gotas pela manhã e 10 gotas à noite.

Orientação de eficácia

Na prevenção da asma brônquica, podem transcorrer várias semanas de tratamento para atingir-se efeito terapêutico completo. Recomenda-se, portanto, também que os pacientes que não respondem adequadamente dentro de algumas semanas sejam mantidos em tratamento com cetotifeno durante 2 a 3 meses no mínimo.

Tratamento broncodilatador simultâneo: quando são usados broncodilatadores simultaneamente com cetotifeno, a frequência de uso do broncodilatador pode ser reduzida.

Se for necessário interromper o tratamento com cetotifeno, isto deverá ser feito gradualmente durante um período de 2 a 4 semanas. Os sintomas da asma podem reaparecer.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas de estudos clínicos (Tabela 1) são listadas pela classe de sistema de órgão MedDRA. Em cada classe de sistema de órgão, as reações adversas a medicamento foram classificadas por frequência, com o mais frequente primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são classificadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente a cada reação adversa a medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100, < 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000, < 1/100$); raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) muito raro ($< 1/10.000$).

Tabela 1. Reações adversas a medicamentos em estudos clínicos

Infecções e Infestações

Incomum: Cistite

Distúrbios do Sistema Imunológico

Muito raro: Eritema multiforme, Síndrome de *Stevens-Johnsons*, reações de pele graves

Distúrbios Nutricionais e de Metabolismo

Raro: Aumento de peso

Distúrbios Psiquiátricos**

Comum: Agitação, irritabilidade, insônia, nervosismo

Distúrbios do Sistema Nervoso

Incomum: Tontura*

Raro: Sedação*

Distúrbios Gastrintestinais

Incomum: Boca seca*

Distúrbios Hepato-biliares

Muito raro: Hepatite, enzimas hepáticas aumentadas

*Podem ocorrer, no início do tratamento, sedação, boca seca e tontura, que normalmente desaparecem espontaneamente com a continuação do tratamento.

**Foram observados sintomas de estímulo do SNC, tais como: excitação, irritabilidade, insônia e nervosismo, particularmente em crianças.

Reações adversas a medicamento de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)

As reações adversas a medicamento a seguir são derivadas de experiência pós-comercialização com cetotifeno através de relatos de caso espontâneos e casos de literatura. Como estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar sua frequência, a qual é, portanto, categorizada como desconhecida. Reações adversas a medicamento são listadas de acordo com a classe de sistema de órgão MedDRA.

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são classificadas em ordem decrescente de gravidade:

Distúrbios do sistema nervoso: convulsão, sonolência, dor de cabeça.

Distúrbios gastrointestinais: vômito, náusea, diarreia.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo: rash, urticária.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

Os sintomas principais de superdose aguda incluem: sonolência até sedação grave; confusão e desorientação; taquicardia e hipotensão; especialmente em crianças, hiperexcitabilidade ou convulsões; coma reversível.

Tratamento

O tratamento deve ser sintomático. Na presença de excitação ou convulsões, barbitúricos de ação curta ou benzodiazepínicos podem ser administrados.

A monitorização do sistema cardiovascular é recomendada. Se o medicamento tiver sido administrado recentemente, deve-se considerar o esvaziamento do estômago. Pode ser benéfica a administração de carvão ativado.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Farm. Resp.: Dra. Conceição Regina Olmos
CRF-SP nº 10.772
MS - 1.0181.0354

Registrado por:

Medley Indústria Farmacêutica Ltda.
Rua Macedo Costa, 55 – Campinas – SP
CNPJ 50.929.710/0001-79

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.



Rua Conde Domingos Papais, 413 – Suzano - SP
Indústria Brasileira

IB300614



Medley.

Anexo B

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. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/07/2014		10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	22/07/2014		10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	Inclusão inicial	VPS	1 mg/mL frasco com 30 mL + conta-gotas