BU Cetotifeno 2569502 11.03.08 16:31 Page 1

fumarato de cetotifeno

Medicamento genérico
Lei nº 9.787, de 1999

1 mg/5 mL - Xarope
1 mg/mL - Solução oral (gotas)

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES
Xarope. Embalagem contendo 1 frasco de 100 mL. Solução oral (gotas). Embalagem contendo 1 frasco de 30 mL.

COMPOSIÇÃO
Cada 5 mL de xarope contém:
fumarato de cetotifeno.....1,380 mg
(equivalente a 1,0 mg de cetotifeno)
Excipientes: ácido cítrico, fosfato de sódio, metilparabeno, propilparabeno, sacarose, sorbitol, álcool etílico, aroma de morango e água purificada.
Cada mL (28 gotas) de solução oral contém:
fumarato de cetotifeno.....1,380 mg
(equivalente a 1,0 mg de cetotifeno)
Excipientes: ácido cítrico, fosfato de sódio dibásico, metilparabeno, propilparabeno, sorbitol, sucralose, aroma de damasco e água deionizada.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Ação esperada do medicamento
O cetotifeno é uma medicação antialérgica que, quando utilizada diariamente e associada a outros medicamentos, promove a redução da freqüência, gravidade e duração dos ataques de asma. O cetotifeno não irá agir sobre a crise aguda de asma.

Cuidados de armazenamento
O medicamento deve ser armazenado na embalagem original até sua total utilização. Conservar o medicamento em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade
Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

Gravidez e lactação
Embora o cetotifeno não apresente efeito sobre a gravidez nas doses toleradas por animais, não foi estabelecida sua segurança na gravidez humana. O cetotifeno é excretado no leite materno em animais, mas não se sabe se isso ocorre em seres humanos; portanto, as mães que recebem este medicamento não devem amamentar ou então, devem suspender essa medicação.
Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. Informar ao médico se está amamentando.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Cuidados de administração
O êxito do tratamento com este medicamento depende do seu uso diário e contínuo. Na prevenção da asma brônquica, podem transcorrer várias semanas de tratamento para atingir-se o efeito terapêutico completo. Recomenda-se, portanto, que os pacientes que não respondam adequadamente dentro de algumas semanas sejam mantidos em tratamento durante dois ou três meses, no mínimo, para uma correta avaliação do benefício da medicação.
Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Interrupção do tratamento
Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico. Se for necessário interromper o tratamento, isso deverá ser feito gradativamente durante um período de duas a quatro semanas considerando que os sintomas da asma podem reaparecer.

Reações adversas
Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis como ganho de peso, sedação; sonolência; boca seca; tontura; síncope; dor de cabeça; agitação, insônia, nervosismo, falta de ar e outras.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

Ingestão concomitante com outras substâncias
Evite a ingestão de bebidas alcoólicas durante o tratamento, pois o produto acentua os efeitos do álcool. O produto pode potencializar os efeitos dos sedativos, dos hipnóticos e anti-histamínicos. Não deve ser usado com agentes antidiabéticos, pois podem aumentar o risco de sangramentos ou hematomas. Também pode afetar as taxas de açúcar no sangue, no caso da apresentação xarope. A absorção do produto não é influenciada pela ingestão de alimentos.

Contra-indicações e precauções

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.
Este medicamento é contra-indicado a pacientes alérgicos ao cetotifeno ou a outros componentes da formulação.
Deve-se ter cautela em pacientes portadores de epilepsia (convulsões), pois a medicação aumenta o risco de convulsões.
É recomendável cautela na condução de veículos e operação de máquinas e outras atividades que requeiram atenção, devido à possibilidade de ocorrência de sonolência e diminuição das reações, especialmente no início do tratamento.
Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.
"Atenção: a apresentação xarope contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de *diabetis mellitus*."
A apresentação solução oral (gotas) não contém açúcar, podendo ser utilizado por diabéticos.

ATENÇÃO:
Para se obter melhores resultados no tratamento da asma, é indispensável seguir as instruções do médico.
O tratamento com este medicamento deve ser regular e contínuo, pois sua função é prevenir futuros ataques de asma, diminuindo a freqüência, a gravidade e a duração desses ataques.
O cetotifeno não tem nenhuma ação sobre as crises já estabelecidas; por esta razão, seu médico provavelmente o prescreveu associado a outros medicamentos. Seu médico também indicará quando você poderá diminuir ou suspender esses medicamentos.
***Lembre-se:* a absoluta condição para o êxito do tratamento com cetotifeno é tomá-lo regularmente.**
NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

CARACTERÍSTICAS

Propriedades farmacológicas
O fumarato de cetotifeno é um fármaco classificado como antialérgico e 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 conseqüente supressão da entrada de eosinófilos nos locais de inflamação.
- Inibição do desenvolvimento da hiperatividade das vias aéreas associada à ativação das plaquetas pelo PAF (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. A ação antialérgica do cetotifeno parece ser independente das suas propriedades anti-histamínicas. Portanto, também pode ser administrado em lugar dos antagonistas clássicos dos receptores H1 da histamina.

Propriedades farmacocinéticas
O início da ação, para o tratamento profilático da asma é de cerca de 10 semanas, sendo sua duração, para doses múltiplas, de 12 horas.

Absorção e biodisponibilidade
Após administração oral, a absorção do fármaco é rápida e quase completa. A biodisponibilidade chega a 50% pelo grande efeito da primeira passagem pelo fígado. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 2 a 4 horas. A biodisponibilidade não é influenciada pela ingestão de alimentos.

Metabolismo
O metabólito principal na urina é o cetotifeno-N-glicuronídio, praticamente inativo. O padrão do metabolismo em crianças acima de 3 anos de idade é idêntico ao dos adultos, porém a depuração é mais alta. Portanto, crianças com mais de 3 anos de idade requerem a mesma dose diária de adultos.

Distribuição
A ligação a proteínas é de 75%.

Excreção
O cetotifeno é eliminado bifasicamente, com meia-vida de distribuição curta, de 3 a 5 horas, e meia-vida de eliminação mais longa, cerca de 21 horas. Na urina de 48 horas, cerca de 1% da substância é excretada inalterada e 60% a 70% como metabólitos.

Dados de segurança pré-clínicos

Toxicidade aguda
Estudos de toxicidade aguda de cetotifeno em camundongos, ratos e coelhos, revelaram valores de DL50 acima de 300 mg/kg de peso corpóreo, e entre 5 e 20 mg/kg por via intravenosa. As reações adversas causadas por superdosagem foram dispnéia e excitação motora, seguidas por espasmos e sonolência. Os sinais de toxicidade apareceram rapidamente e desapareceram dentro de horas; não houve evidência de efeitos cumulativos ou retardados. Outros estudos apresentaram um valor de DL50 de cetotifeno em ratos de 161 mg/kg e demonstraram que a toxicidade do cetotifeno xarope (DL50 31,1 mL/kg) foi atribuída somente ao excipiente sorbitol. A dose total diária de 10 mL administrada a uma criança de 30 kg seria equivalente a 0,33 mL/kg de cetotifeno xarope e 0,07 mg/kg de cetotifeno base, indicando uma ampla margem de segurança.
Não se observou nenhuma evidência do potencial do cetotifeno de sensibilização da pele em cobaias por injeção intracutânea.

Mutagenicidade
O cetotifeno e/ou seus metabólitos foram desprovidos de potencial genotóxico, quando investigados

PH 1673 - BU 02 - CPD 2569502(A) 03/08

200 mm
160 mm

BU Cetotifeno 2569502 11.03.08 16:31 Page 2

in vitro para indução da mutação do gene em *Salmonella typhimurium*, por aberrações cromossômicas em células V79 de hamesters 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 hamesters 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 por dia não revelaram potencial carcinogênico. Nenhuma evidência de tumor foi observada em camundongos tratados com um regime de dose de até 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 (isto é, mais do que um ciclo de espermatogênese completo) antes do acasalamento, a fertilidade não foi afetada com uma dose de 10 mg/kg por dia.

A fertilidade de ratos fêmeas, 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 por 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/por dia.

INDICAÇÕES

Prevenção a longo prazo de:
- asma brônquica (todas as formas, inclusive a mista);
- bronquite alérgica;
- sintomas asmáticos associados à febre do feno.

O produto não é eficaz para suprimir crises de asma já estabelecidas.

Prevenção e tratamento de distúrbios alérgicos multissistêmicos:
- urticária aguda e crônica;
- dermatite atópica;
- rinite alérgica e conjuntivite.

CONTRA-INDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida ao cetotifeno ou a outros componentes da fórmula.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Quando for iniciado o tratamento a longo prazo com cetotifeno, os medicamentos antiasmáticos, profiláticos e sintomáticos já em uso, não devem ser subitamente retirados. Isto se aplica especialmente a corticosteróides sistêmicos, pela possibilidade de insuficiência adrenocortical nos pacientes esteróide-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, observou-se queda reversível na contagem de plaquetas. Portanto, deve-se fazer contagens de plaquetas em pacientes sob tratamento concomitante com antidiabéticos. O conteúdo de carboidratos no xarope deve ser levado em consideração nos pacientes diabéticos.

Têm-se reportado muito raramente casos de convulsões, durante o tratamento com cetotifeno. Como o produto pode abaixar o limiar da crise convulsiva, o mesmo deve ser usado com cautela em pacientes com história de epilepsia.

"Atenção: a apresentação xarope contém açúcar, portanto, deve ser usado com cautela em portadores de *diabetis mellitus*."

A apresentação solução oral (gotas) não contém açúcar, podendo ser utilizado por diabéticos.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Categoria de risco na gravidez: C.

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

Embora o cetotifeno não apresente efeito sobre a gestação e o desenvolvimento peri ou pós-natal, nas doses toleradas por animais, não se estabeleceu sua segurança na gravidez humana. O cetotifeno só deve ser administrado nesse período quando houver indicação absoluta.

O cetotifeno é excretado no leite materno em ratas; portanto as mulheres que amamentam não devem receber este medicamento ou não devem amamentar.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O cetotifeno pode potencializar os efeitos de depressores do sistema nervoso central com o uso associado a anti-histamínicos, hipnóticos, sedativos e álcool.

O uso concomitante com agentes antidiabéticos orais pode causar trombocitopenia reversível, devendo ser controlada a contagem sangüínea de plaquetas nesses casos.

Interações alimentares: a biodisponibilidade do cetotifeno não é influenciada pela ingestão de alimentos.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

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

O relato mais freqüente tem sido o de ganho de peso. Ocasionalmente, foram observados sintomas de estímulo do SNC, tais como excitação, irritabilidade, insônia e nervosismo, especialmente em crianças. Menos freqüentes foram: dor abdominal, xerostomia, epistaxe, aumento do apetite, sedação, rash cutâneo, distúrbios do sono, edema palpebral e sintomas parecidos com gripe (calafrio, tosse, febre, mal-estar geral, diarréia, dores no corpo, náusea, coriza, irritação de garganta, sudorese, astenia, vômitos). Raramente foram relatados quadros de cistite, eritema multiforme, hepatite e convulsões. Cefaléia, síncope, e dispnéia também foram relatadas.

Muito raramente, o cetotifeno pode causar um aumento das enzimas hepáticas e hepatite.

Casos isolados de reações cutâneas graves (eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson), também foram relatados, com ocorrência de 1 caso em 2 milhões de pacientes expostos ao medicamento.

Efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas: nos primeiros dias de tratamento com cetotifeno, as reações dos pacientes podem estar diminuídas. Por isso, é necessário ter cautela na condução de veículos, operação de máquinas e atividades de risco semelhantes.

POSOLOGIA

Crianças de 6 meses a 3 anos: 0,05 mg (= 1 gota da solução oral ou 0,25 mL do xarope) 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 de solução oral ou 2,5 mL do xarope pela manhã e à noite.

Adultos e crianças acima de 3 anos de idade: 1 mg (5 mL de xarope ou 1 mL (28 gotas) de solução oral) duas vezes ao dia (tomado pela manhã e à noite, com as refeições).

As observações clínicas confirmam os achados farmacocinéticos e indicam que as crianças podem necessitar de dose mais elevada em mg/kg de peso corpóreo do que os adultos, a fim de se obter resultados adequados. Essa posologia mais elevada é tão bem tolerada quanto as doses mais baixas (Veja também Propriedades farmacocinéticas).

Quando são usados broncodilatadores simultaneamente com cetotifeno, a freqüência de uso do broncodilatador pode ser reduzida.

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

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

SUPERDOSAGEM

Os sintomas principais de superdosagem aguda incluem desde sonolência até sedação grave; confusão e desorientação; taquicardia e hipotensão. Especialmente em crianças, podem ocorrer hiperexcitabilidade, convulsões ou coma reversível.

O tratamento deve ser basicamente sintomático e de suporte. Se o medicamento tiver sido administrado recentemente, deve-se considerar a lavagem gástrica. Pode ser benéfica a administração de carvão ativado. Se necessário, recomenda-se tratamento sintomático e monitorização do sistema cardiovascular; na presença de excitação ou convulsões, podem-se administrar barbitúricos de curta ação ou benzodiazepínicos.

PACIENTES IDOSOS

A experiência tem mostrado que a administração de cetotifeno a pacientes idosos não requer cuidados especiais ou ajuste de dose.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães - CRF-SP nº 12.449

BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA.
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo - SP
CNPJ 53.162.095/0001-06 - Indústria Brasileira

Fumarato de cetotifeno - Xarope
MS - 1.1213.0365
Fabricado por: Merck S.A.
Estrada dos Bandeirantes, 1.099
Rio de Janeiro - RJ
CNPJ 33.069.212/0001-84 - Indústria Brasileira

Fumarato de cetotifeno - Solução oral (gotas)
MS - 1.1213.0380
Fabricado por:
BIOSINTÉTICA FARMACÊUTICA LTDA.
Av. das Nações Unidas, 22.428 - São Paulo - SP
CNPJ 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira

Número de Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.

CAC Central de atendimento a clientes
0800 701 6900
cac@ache.com.br
8:00 h às 17:00 h (seg. a qui.)
8:00 h às 12:00 h (sex.)

PH 1673 - BU 02 - CPD 2569502(A) 03/08

Impressão: Preto
Finalização: Aberta