

**ZADITEN®**

**Valeant Farmacêutica do Brasil Ltda**

**Solução oftálmica**

**0,345 mg/mL (equivalente a 0,25 mg/mL de cetotifeno)**

## **ZADITEN®**

fumarato de cetotifeno

### **APRESENTAÇÕES**

Solução oftálmica (Colírio)

Zaditen® Colírio. Embalagem com frasco conta-gotas contendo 5 mL.

### **VIA TÓPICA OCULAR**

### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 3 ANOS**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada mL (39 gotas) de Zaditen® Colírio 0,25 mg/mL contém 0,345 mg de fumarato de cetotifeno equivalente a 0,25 mg de cetotifeno.

Excipientes: cloreto de benzalcônio (conservante), glicerina, água para injetáveis e solução de hidróxido de sódio (para ajuste de pH).

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

#### **1. INDICAÇÕES**

Tratamento e prevenção de sinais e sintomas da conjuntivite alérgica.

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

Estudo C-08-97-002

Título: Segurança e eficácia da solução oftálmica de fumarato de cetotifeno 0,025% comparado com placebo controlado em um modelo de desafio alergênico de conjuntivite alérgica

O estudo C-08-97-002 (2) foi um estudo de exposição ao alérgeno conjuntival (CAC) em pacientes com histórico de alergia ao pólen e/ou pelos de animais, com diagnóstico confirmado. O objetivo foi comparar a eficácia e a segurança do cetotifeno com placebo para prevenção da coceira ocular e hiperemia. Foi um estudo duplo-cego, randomizado incluindo placebo controlado em um dos olhos.

Quinze minutos após a administração do cetotifeno em um dos olhos e placebo no outro, ambos os olhos foram expostos ao alérgeno adequado e os sintomas de prurido ocular (critério primário de eficácia) foram avaliados em 3, 7 e 10 minutos após a exposição em uma escala ordinal que varia de 0 (sem coceira) a 4 (coceira incapacitante com uma vontade irresistível de esfregar os olhos). Sinais de hiperemia conjuntival, injeção episcleral e ciliar (critérios secundários de eficácia) também foram avaliados em 7, 10 e 15 minutos após a exposição em uma escala ordinal que varia de 0 (nenhum) a 4 (excepcionalmente grave). Este procedimento foi repetido em duas visitas subsequentes (intervalo de 14 dias) quando cetotifeno 0,025% e colírio placebo controlado foram administrados de 6 e 8 horas antes da exposição ao alergênico, respectivamente.

Oitenta e nove pacientes foram randomizados com medicação mascarada. O cetotifeno colírio 0,025% previniu o prurido ocular induzido pela exposição ao alérgeno por 15 minutos, 6 horas e 8 horas após a administração de uma gota de maneira estatisticamente significativa, em comparação com placebo ( $P < 0,001$ ). A diferença registrada ultrapassou 1,0 unidade que é considerada clinicamente significativa. No mesmo intervalo de tempo, a superioridade estatisticamente significativa de cetotifeno sobre o placebo também foi observada para a prevenção da injeção conjuntival, ciliar e episcleral ( $P < 0,05$ ). O cetotifeno também foi estatisticamente superior ao placebo na percentagem de indivíduos sem coceira na exposição dos olhos em todos tempos ( $P < 0,001$ ). Diferenças entre tratamento com cetotifeno e placebo variou de 51,7% para 61,1%. A tolerabilidade local e sistêmica do cetotifeno colírio 0,025% foi comparável ao placebo.

Estudo: SH/DR 42000-97-2

Título: Duplo-cego, randomizado, multicêntrico de grupos paralelos de comparação de cetotifeno oftálmico com levocabastina em pacientes que sofrem de conjuntivite sazonal alérgica (CSA).

O estudo SH/DR 42000-97 2 foi um estudo ambiental na CSA. O objetivo primário do estudo foi determinar se cetotifeno colírio 0,025% administrado duas vezes ao dia em pacientes que sofrem de CSA é superior ao placebo na redução dos sintomas de alergia depois de 5-8 dias de tratamento. O objetivo secundário foi comparar a eficácia e segurança de cetotifeno 0,025% com placebo e levocabastina 0,05% por um período de tratamento de 4 semanas. O estudo foi duplo-cego, paralelo, de randomização equilibrada e comparativa, utilizando placebo como controle ativo. Foram incluídos pacientes ambulatoriais de ambos os性os de 12 anos de idade ou mais. O diagnóstico de CSA foi baseado no histórico, teste de rádio-alergosorbente positivo (RAST) e a presença de coceira ocular moderada a severa ou pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas de outras CSA de intensidade moderada a severa bilateral: hiperemia conjuntival, quemose conjuntival, edema palpebral. Os pacientes provisoriamente selecionados com o resultado RAST pendente, tinham todos os sintomas típicos de inchaço e CSA, para evitar que quaisquer pacientes elegíveis fossem perdidos. O principal critério para avaliação da eficácia foi a taxa de resposta, definida como a proporção de pacientes com excelente ou boa eficácia global, isto é, distintos para atingir o alívio dos sintomas de alergia ocular, como avaliada pelo paciente na visita de acompanhamento (nos dias 5 ao 8), quando comparado ao estado inicial, imediatamente antes de iniciar o tratamento. As variáveis secundárias de eficácia incluem as avaliações dos pacientes e investigadores da eficácia global, sinais e sintomas da CSA, e o número de dias sem sintomas. Um total de 519 pacientes (cetotifeno = 172, placebo = 173, levocabastina = 174) foram randomizados para o tratamento. A eficácia foi avaliada na intenção de tratamento (ITT), incluindo 497 pacientes. Análise do subgrupos de ITT de 322 pacientes com RAST positivo (RAST positivo para população ITT) foi considerada na avaliação válida do teste de eficácia, a inclusão de pacientes com RAST negativo era inviável pois o teste levou alguns dias para ser realizado. Caso contrário, pacientes com RAST negativo não teriam sido randomizados e não seriam considerados nas falhas de triagem. A eficácia foi novamente analisada na população por protocolo (PP) de 238 pacientes.

A Tabela 1 mostra as taxas de resposta na visita de acompanhamento (nos dias 5-8) com base nas avaliações da eficácia global dos paciente e dos investigadores, para as populações analisadas quanto à eficácia. Todos os resultados do estudo foram a favor do cetotifeno colírio 0,025%. As taxas de

resposta, todas as respostas ao tratamentos e sinal e sintomas registrados nas visitas do estudo e no diário do paciente favorece o cetotifeno sobre os tratamentos de referência.

Muitas diferenças foram estatisticamente significativas ( $P < 0,05$ ), para a comparação com placebo ou levocabastina ou mesmo com ambos. Os benefícios dos efeitos do cetotifeno foram particularmente visíveis durante os primeiros 4-5 dias de tratamento. Depois de 8 dias, as diferenças entre os tratamentos eram menos óbvias, mas ainda favoreceram consistentemente cetotifeno para todas as variáveis.

Tabela 1 – Estudo SH/DR 42000-97-2: Taxa de respostas nas visitas (dias 5 ao 8)

População	Tratamento	Avaliação do paciente		Avaliação do Investigador	
		Taxa de resposta (%)	Valor de p*	Taxa de resposta (%)	Valor de p*
Intenção de Tratamento	cetotifeno	47,9		50,3	
	placebo	39,4	0,125	38,2	0,024
	levocabastina	38,6	0,089	41,0	0,088
RAST positivo – Intenção de Tratamento	cetotifeno	49,5		53,2	
	placebo	33,0	0,015	32,1	0,001
	levocabastina	41,1	0,197	45,8	0,235
Pré – protocolo	cetotifeno	50,6		56,5	
	placebo	35,9	0,060	34,6	0,005
	levocabastina	41,3	0,225	46,7	0,158

\* Resposta cetotifeno comparada com placebo ou levocabastina

A duração média do tratamento foi de 23,6, 23,3 e 23,2 dias para cetotifeno, placebo e levocabastina, respectivamente. Durante este período de tratamento os pacientes que receberam cetotifeno colírio tiveram mais dias livres de sintomas, em média, do que os pacientes que receberam placebo ( $P = 0,024$ ).

A tolerabilidade local e sistêmica de cetotifeno colírio 0,025% foi comparável ao placebo.

#### Estudo: C01-Ceto-011

**Título:** Avaliação da eficácia e segurança da solução oftalmica de fumarato de cetotifeno 0,025% em comparação com placebo em uma população pediátrica em modelo de exposição ao alergênico da conjuntivite alérgica, após quatro semanas de tratamento com uma dose única.

O estudo C01-Ceto-011 avaliou a eficácia e a segurança de cetotifeno colírio 0,025% versus placebo em pacientes pediátricos após 15 minutos (início da ação) e 8 horas (duração da ação) da primeira instilação da medicação.

O objetivo secundário foi confirmar a duração da ação 8 horas após a última dose por um período de 4 semanas de tratamento duas vezes ao dia.

O modelo do estudo foi duplo-cego, randomizado, multicêntrico, placebo-controlado em um dos olhos, estudo de exposição ao alérgeno conjuntival conduzido em 133 pacientes pediátricos com idades entre 8 e 16 anos. Os pacientes selecionados tinham um histórico documentado de alergia ao pelo de gato, ou alérgenos do ambiente não relacionados à estação.

A avaliação de eficácia primária foi baseada no prurido ocular, avaliado pelos pacientes em 3, 7 e 10 minutos após a exposição utilizando uma escala ordinal que varia de 0 (sem coceira) a 4 (coceira incapacitante com uma vontade irresistível de esfregar). Nas avaliações de eficácia secundárias foram usadas as avaliações lacrimejamento e inchaço, e as avaliações dos investigadores de quemose, secreção mucosa, hiperemia composta de 3 vasos (conjuntival, ciliar e episcleral) aos 7, 10 e 15 minutos após a exposição. Com prurido ocular, foram usadas escalas ordinais padronizadas para cada uma dessas avaliações. O cetotifeno mostrou eficácia clinicamente significativa (diferença entre o tratamento de aproximadamente 1 unidade) e estatisticamente ( $P < 0,001$ ) na inibição da coceira ocular, 15 minutos e 8 horas após uma dose única e, em 8 horas após a 4 semanas neste regime de dose. A inibição da coceira ocular foi semelhante em crianças mais jovens e mais velhas (11/08 vs 12-16 anos, respectivamente). A hiperemia foi significativamente reduzida 15 minutos após uma dose única ( $P \leq 0,002$ ). Esta diferença foi mantida por pelo menos 8 horas após os regimes de doses únicas e múltiplas ( $P < 0,05$ ). A superioridade do cetotifeno sobre o placebo também foi observada de forma consistente para a inibição de quemose, lacrimejamento, inchaço.

A tolerabilidade local e sistêmica do cetotifeno colírio 0,025% foi comparável ao placebo.

#### Estudo: C-08-97-003

**Título:** Estudo de segurança de seis semanas da solução oftalmica de fumarato de cetotifeno 0,025% em voluntários com a saúde ocular normal. O estudo C-08-97-003 foi um estudo multicêntrico, duplo-cego, de grupos paralelos, controlado com placebo, utilizando uma randomização de 2:1. O objetivo principal foi avaliar a tolerabilidade e segurança do cetotifeno colírio 0,025% quando instilado quatro vezes ao dia durante um período de seis semanas em adultos saudáveis, adolescentes e crianças (3 anos de idade e mais velhos). Além disso, vasodilatação rebote ocular e prurido foram avaliados cerca de 24 a 48 horas após o final do tratamento. A segurança foi determinada por exames oftalmológicos abrangentes, incluindo biomicroscopia com lâmpada, acuidade visual à distância, tamanho da pupila e reatividade, pressão intra-ocular, oftalmoscopia dilatada, sinais e sintomas oculares, pressão arterial, frequência cardíaca, e relatos de eventos adversos. Cerca de 495 pacientes foram randomizados e analisados para segurança, 330 para cetotifeno e 165 para placebo. Estes números incluem 61 crianças (3-11 anos), 42 recebendo cetotifeno e 19 placebo. Nenhuma morte foi relatada durante o estudo. Três pacientes cetotifeno e três pacientes do grupo placebo apresentaram efeitos adversos graves, que foram considerados não relacionados com a medicação em estudo. Os eventos adversos graves notificados em pacientes cetotifeno incluíram dor abdominal

secundária a pedras na vesícula, a remoção cirúrgica de um tumor de mama e cirurgia artroscópica do joelho. Os eventos adversos graves relatados pelos pacientes do grupo placebo incluíram colecistite, infarto do miocárdio e hospitalização por razões desconhecidas. A porcentagem de todos os pacientes que relataram pelo menos um evento adverso considerado relação causal com a medicação do estudo foi semelhante para cetotifeno (19,7%) e placebo (16,4%). Os valores correspondentes para a população pediátrica foram 4,8% e 5,3%, respectivamente. Em cada grupo de tratamento, ardor/picada, secreção, olhos secos, alterações da pálpebra, injeção, prurido, distúrbios de lacrimejamento, e fotofobia eram os únicos eventos adversos considerados relacionados ou possivelmente relacionados com a medicação em estudo. Os pacientes pediátricos relataram eventos adversos que foram sintomas tipicamente associados com resfriado comum, a síndrome de gripe, ou infecções de ouvido.

Vasodilatação e prurido ocular rebote não foram observados após a descontinuação do tratamento com cetotifeno.

Não ocorreram alterações clinicamente significativas observadas no exame oftalmológico, incluindo pressão intra-ocular. Não houve alterações clinicamente significativas da pressão arterial ou frequência cardíaca em cada grupo de tratamento. As diferenças entre os tratamentos não foram clinicamente nem estatisticamente significativas. Os resultados para os pacientes pediátricos foram comparáveis aos resultados para a população total do estudo. Apesar da administração de cetotifeno colíro 0,025% em uma dose duas vezes maior que a recomendada (quatro vezes ao invés de duas vezes ao dia) com duração de seis semanas para pacientes saudáveis (incluindo crianças a partir dos 3 anos) e com a saúde ocular normal mostrou tolerabilidade local e sistêmica foi comparado ao placebo.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Farmacodinâmica**

Grupo farmacoterapêutico: oftamológico, outros antialérgicos, código ATC S01GX08.

O cetotifeno é um antagonista do receptor H1 da histamina. Inibe a liberação de mediadores *in vivo* e *in vitro* (ex.: histamina, leucotrienos, prostaglandinas e PAF) das células envolvidas nas reações alérgicas imediatas do tipo I (mastócitos, eosinófilos, basófilos e neutrófilos).

O cetotifeno também reduz a quimiotaxia, ativação e degranulação dos eosinófilos. Níveis de AMPc aumentados pela inibição da fosfodiesterase podem contribuir para a ação estabilizadora que o cetotifeno exerce sobre a célula.

O efeito anti-histamínico de Zaditen® Colírio tem um rápido início após a instilação no olho e persiste por 8 a 12 horas.

#### **Farmacocinética**

##### Absorção

Em um estudo de farmacocinética conduzido em 18 voluntários saudáveis com Zaditen® Colírio, os níveis plasmáticos de cetotifeno após repetidas administrações oculares por 14 dias foram em muitos casos abaixo do limite de quantificação (20 pg/mL).

##### Biotransformação e eliminação

Após administração oral, o cetotifeno sofre eliminação bifásica com uma meia-vida inicial de 3 a 5 horas e terminal de 21 horas.

Dentro de 48 horas aproximadamente 1% do princípio ativo inalterado é excretado na urina, e 60 a 70% excretados na forma de metabólitos. O principal metabólito é o cetotifeno-N-glicuronídeo, que é praticamente inativo.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

Dados pré-clínicos não revelaram nenhum risco especial que seja considerado relevante com o uso de Zaditen® Colírio em humanos baseado em estudos convencionais de segurança, toxicidade em doses repetidas, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade na reprodução.

##### Toxicidade reprodutiva

O tratamento de ratos machos com uma dose oral tóxica de cetotifeno (50 mg/kg/dia) por 10 semanas antes do acasalamento resultou em diminuição da fertilidade. Os efeitos na fertilidade dos machos e no desenvolvimento pós-natal foram observados apenas nas doses consideradas em excesso com relação dose terapêuticas em homens, indicando uma pequena relevância para o uso clínico. Nos filhotes dos ratos que receberam uma dose oral de 50 mg/kg/dia de cetotifeno, a partir do dia 15 da gestação até o dia 21 após o parto, um protocolo de tratamento materno tóxico, a incidência de mortalidade pós-natal aumentou, e o ganho de peso durante os primeiros 4 dias após o parto foi ligeiramente diminuído.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Hipersensibilidade ao cetotifeno ou a qualquer um dos excipientes da formulação.**

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

**Zaditen® Colírio contém cloreto de benzalcônio como conservante, que pode se depositar nas lentes de contato gelatinosas. Por esta razão, Zaditen® Colírio não deve ser instilado quando o paciente estiver usando estas lentes. As lentes devem ser retiradas antes da aplicação do colírio e não devem ser recolocadas antes de 15 minutos após o seu uso.**

**Todos os colírios que contêm como conservante cloreto de benzalcônio podem possivelmente descolorir lentes de contato gelatinosa.**

##### Gravidez e lactação

**Não há recomendações especiais para mulheres em idade fértil.**

**Não existem dados clínicos do uso de Zaditen® Colírio em mulheres grávidas. Os níveis sistêmicos de cetotifeno após administração ocular são muito inferiores do que após uso oral. Quando prescrito para mulheres grávidas, os benefícios para a mãe devem ser contrabalanceados com o risco para o feto. Embora os dados em animais após administração oral demonstrem excreção no leite materno, a administração tópica em humanos é improvável de produzir quantidades detectáveis no leite materno. ZADITEN Colírio pode ser usado durante o período de amamentação.**

**Não existem dados disponíveis dos efeitos do fumarato de cetotifeno na fertilidade humana.**

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

**Efeitos na habilidade de dirigir veículos e/ ou operar máquinas**

**Qualquer paciente que apresentar, após o uso do colírio, visão turva ou sonolência não deve dirigir ou operar máquinas.**

#### **USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO**

**Pacientes idosos**

**Não é necessário ajuste de dose para pacientes acima de 65 anos.**

**Crianças**

**A segurança e eficácia em pacientes pediátricos abaixo de 3 anos de idade não foram estabelecidas.**

**Insuficiência renal**

**Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal.**

**Insuficiência hepática**

**Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática.**

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

**Não foram relatadas interações com uso Zaditen® Colírio nas doses recomendadas.**

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

Zaditen® Colírio deve ser conservado sob refrigeração (entre 2 e 8 °C).

Zaditen® Colírio permanece estéril até que o lacre seja rompido. Para evitar contaminação, não toque o gotejador em nenhuma superfície. Feche o frasco imediatamente após o uso.

O prazo de validade é de 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.**

**Após aberto, válido por 30 dias.**

**Aspecto físico**

Zaditen® Colírio é uma solução límpida, incolor a levemente amarelada.

**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 Adultos**

Instilar 1 gota de Zaditen® Colírio no saco conjuntival 2 vezes ao dia.

**Uso em crianças maiores de 3 anos**

Instilar 1 gota de Zaditen® Colírio no saco conjuntival 2 vezes ao dia.

A dose máxima é de uma gota em cada olho, quatro vezes ao dia.

A duração do tratamento é conforme indicação médica.

Zaditen® Colírio permanece estéril até que o lacre seja rompido. Para evitar contaminação, não toque nenhuma superfície com o gotejador. A superfície do gotejador não deve entrar em contato com os olhos visto que pode causar lesão nos olhos. Feche o frasco imediatamente após o uso. Não utilize o medicamento por mais de um mês após a abertura do frasco.

Se Zaditen® Colírio for usado concomitantemente com outros colírios, deve existir um intervalo de pelo menos 5 minutos entre a aplicação dos dois medicamentos

#### **9. REAÇÕES ADVERSAS**

**Resumo tabulado das reações adversas de estudos clínicos**

As reações adversas provenientes dos estudos clínicos são listadas pelo sistema de classificação por orgão MedDRA. Em cada classe de orgão, os efeitos adversos ao medicamento são listados pela frequência, com o mais frequente primeiro. Em cada grupo de frequência a reação adversa é apresentada em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria da frequência para cada reação adversa segue a seguinte convenção (CIOMS III): muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muito rara ( $< 1/10.000$ ).

#### Reações adversas dos estudos clínicos

##### Alterações do sistema imune

Comum: hipersensibilidade

##### Alterações do sistema nervoso

Incomum: dor de cabeça

##### Alterações oculares

Comum: ceratite puntata e, erosão na córnea, irritação ocular, dor nos olhos.

Incomum: visão turva (duração da aplicação), olho seco, alterações na pálpebra, conjuntivite, fotofobia, hemorragia conjuntival.

##### Alterações gastrointestinais

Incomum: boca seca

##### Alterações na pele e tecido subcutâneo

Incomum: rash, eczema, urticária

##### Alterações gerais e do local de administração

Incomum: sonolência

#### Reações adversas da experiência pós-comercialização (frequência desconhecida)

As seguintes reações adversas são provenientes da experiência pós-comercialização de Zaditen® Colírio. Como estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho desconhecido, não foi possível ter uma estimativa correta da sua frequência, a qual foi caracterizada como desconhecida.

##### Reações adversas oculares

Na pós-comercialização tem sido reportados casos de reações localizadas de alergia/hipersensibilidade, incluindo na maioria dermatite de contato, inchaço dos olhos, e prurido na pálpebra e edema.

##### Reações adversas sistêmicas

Em adição, na pós-comercialização sistêmica tem sido reportada reações de hipersensibilidade incluindo, mas não limitado a, inchaço facial/edema (em alguns casos associado com dermatite de contato) e exacerbação de condições alérgicas preexistentes tais como asma e eczema.

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**

A ingestão oral do conteúdo de um frasco de 5 mL contém 1,25 mg de cetotifeno equivalente a 60% da dose oral diária recomendada para uma criança de 3 anos de idade. Os resultados clínicos mostraram nenhum sinal ou sintoma sério após doses de até 20 mg de cetotifeno por via oral.

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

MS - 1.0575.0009

Resp . Técnica: Dra. Andreia Marini

CRF-SP nº 46.444

Importado por: **Valeant Farmacêutica do Brasil Ltda.**

Alameda Capovilla, 109 - Indaiatuba - SP

CNPJ 61.186.136/0001-22

Indústria Brasileira

Uma empresa do grupo

**Valeant Pharmaceuticals International, Inc. - Canadá**

**Fabricado por:**

Excelvision - Annonay - França

**SAC VALEANT: 0800 16 6116**  
e-mail: [sac@valeant.com](mailto:sac@valeant.com)



Embalagem reciclável

VA094/A\_prof  
23324800

**VALEANT**

# ZADITEN®

Valeant Farmacêutica do Brasil Ltda

Comprimido

1,38 mg (equivalente a 1,0 mg de cetotifeno)

Xarope

1,38 mg/mL (equivalente a 1,0 mg/mL de cetotifeno)

Solução oral

1,375 mg/mL (equivalente a 1,0 mg/mL de cetotifeno)

## **ZADITEN®**

fumarato de cetotifeno

### **APRESENTAÇÕES**

Comprimidos simples..... embalagem com 20 comprimidos  
Xarope..... frasco com 120 mL ,com 01 dosador  
Solução oral (Gotas)..... frasco com 30mL

### **VIA ORAL**

**Comprimidos:**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 3 ANOS)**

**Solução oral (Gotas) e Xarope:**

#### **USO PEDIÁTRICO (ACIMA DE 6 MESES)**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido contém: 1,38 mg de fumarato de cetotifeno, equivalente a 1,0 mg de cetotifeno.

Excipientes: estearato de magnésio, amido e lactose monoidratada.

Xarope – cada 5 mL contém: 1,38 mg de fumarato de cetotifeno, equivalente a 1,0 mg de cetotifeno.

Excipientes: aroma de morango, propilparabeno, metilparabeno, ácido cítrico, fosfato de sódio dibásico, solução de maltitol e água purificada.

Solução oral (Gotas) – cada mL contém: 1,375 mg de fumarato de cetotifeno, equivalente a 1,0 mg de cetotifeno.

Excipientes: propilparabeno, metilparabeno, ácido cítrico, fosfato de sódio dibásico, sorbitol e água purificada.

Cada mL de Zaditen® Solução oral (Gotas) contém 30 gotas.

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

#### **1. INDICAÇÕES**

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

Zaditen® não é eficaz para suprimir crises de asma já estabelecidas. Zaditen® 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.

O cetotifeno, 2 mg diários, administrado em comprimidos de liberação lenta foi显著mente mais eficaz que o placebo no controle da asma brônquica em 245 pacientes entre 6 e 51 anos de idade. Tal efeito positivo também foi observado em doses orais de 1 mg a cada 12 horas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, de seguimento de 12 meses, em 17 pacientes com asma brônquica. Foi observado efeito protetor do cetotifeno contra asma induzida pela ingestão de aspirina. Dois miligramas diários de cetotifeno foi tratamento profilático em asma induzida por aspirina em estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. O mesmo efeito positivo foi descrito no tratamento dos sintomas asmáticos associados à febre do feno.

No controle e prevenção de bronquite alérgica, o cetotifeno, administrado de 0,02 a 0,03 mg/kg duas vezes ao dia, foi efetivo no controle da falta de ar em crianças e bebês. Mostrou-se também eficaz no controle da tosse e hipersecreção, além da falta de ar, em estudo aberto envolvendo 74 crianças durante 12 semanas. O tratamento com xarope foi considerado eficaz por pais e médicos em 84% dos casos. No tratamento da dermatite atópica e outras alergias alimentares, cetotifeno administrado cronicamente mostrou-se eficaz. Vinte pacientes entre 6 meses e 40 anos de idade com sensibilidade a alimentos manifestada por diversas condições, receberam cetotifeno 1 mg a cada 12 horas. Aos adultos o cetotifeno foi administrado na forma de comprimidos e às crianças na forma de xarope. O tratamento teve duração de 2 a 20 meses e cada paciente foi avaliado após ser submetido aos alimentos alérgenos. Durante o tratamento houve melhora significante dos diversos sintomas da dermatite atópica. 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 rinopatías alérgicas. 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, SJGoldworthy. 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) ASzczeklik GCzerniawska-Mysik MSerwonska et al Inhibition by ketotifen of idiosyncratic reactions to aspirin. *Allergy* 1980; 35: 421-424.
- 13) ASzczeklik 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) PMolkhous CDupont. Keotifen treatment of atopic dermatitis and other food allergy diseases. *Allergy* 1989; 44 (suppl 9): 117-123.
- 20) ALBoner CRichelli IAntolini 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 EEARreaza 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) DOHustonRBresslerMKaliner 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 Zaditen® 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 de qualquer das formas de Zaditen® (isto é, formulações de liberação imediata ou modificada) não é influenciada pela ingestão de alimentos. Portanto Zaditen® 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 Zaditen® 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 Zaditen® 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**

Zaditen® é um produto estabilizado. Não há estudos clínicos novos.

#### **Dados de segurança pré-clínicos**

##### **Toxicidade aguda**

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 88 mg/kg de peso corporal 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 (ver lista de excipientes).

Epilepsia ou história de convulsões (ver Advertências e Precauções).

**Não há contraindicação relativa a faixas etárias.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Convulsões foram reportadas durante o tratamento com Zaditen®. Como Zaditen® pode diminuir o limiar da crise, o mesmo é contraindicado em pacientes com história de epilepsia (ver Contraindicações).

Quando foi iniciado o tratamento em longo prazo com Zaditen®, os medicamentos antiastmáticos, 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 Zaditen® 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.

O conteúdo de carboidratos no xarope (5 mL = 3 g de carboidratos) deve ser considerado em pacientes diabéticos. **Os comprimidos contém lactose.**

Esta medicação não é recomendada para pacientes com problemas hereditários raros de intolerância de galactose, deficiência severa da lactose ou da má absorção da glicose-galactose.

O xarope e a solução oral contém solução de maltitol. Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância de frutose não devem tomar esta medicação.

#### **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. Zaditen® não deve ser administrado na gravidez, exceto se claramente necessário e se os benefícios superarem os potenciais riscos.

**Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto 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 Zaditen® 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 Zaditen® na fertilidade de seres humanos (para dados de animais ver “Dados de segurança pré-clínicos”).

#### **Efeitos na habilidade de dirigir veículos e, ou operar máquinas**

Nos primeiros dias de tratamento com Zaditen®, 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.

Para Zaditen® Xarope e Solução oral (Gotas), por favor, considerar a advertência abaixo:

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**

### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

#### **Interações observadas resultando em uso concomitante não recomendado**

##### **Agentes antidiabéticos orais**

Em raros casos de pacientes que recebiam Zaditen® 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 (ver “Advertências e Precauções”).

##### **Interações antecipadas a serem consideradas**

##### **Medicamentos que causam depressão do SNC**

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

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

O comprimido, o xarope e a solução oral devem ser armazenados em temperatura ambiente entre 15 e 30 °C. Os prazos de validade são, respectivamente, 36 meses, 36 meses e 24 meses a partir da data de fabricação.

**Após aberto, o xarope e a solução oral, são validos por 30 dias**

**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**

Comprimido: branco a levemente amarelado, circular e sulcado de um lado.

Solução oral: líquido límpido, incolor a levemente amarelado sabor e odor característicos.

Xarope: líquido límpido, incolor a levemente amarelo; aroma de morango.

**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 adultos**

Um comprimido de 1 mg duas vezes ao dia (tomado com as refeições a cada 12 horas, com um copo de água). Em pacientes susceptíveis a sedação, recomenda-se aumentar lentamente a dose durante a primeira semana de tratamento, iniciando-se com meio comprimido duas vezes ao dia e aumentando-se até a dose terapêutica completa. Quando necessário, a posologia diária pode ser aumentada até 4 mg, isto é, 2 comprimidos de Zaditen® duas vezes ao dia. Na dose mais alta, pode-se esperar início acelerado da eficácia.

O limite máximo diário é de 4 mg.

#### **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 (ver “Farmacocinética”).

##### **Crianças de 6 meses a 3 anos**

##### **Solução oral (Gotas)**

Cada mL de Zaditen® Solução oral (Gotas) contém 30 gotas.

0,05 mg (= 1,5 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 15 gotas pela manhã e 15 gotas à noite.

#### Xarope

0,05 mg (= 0,25 mL de xarope) por quilo de peso corporal, duas vezes ao dia (pela manhã e à noite).

Exemplo: uma criança que pesa 10 kg deve receber 2,5 mL (copo dosador) de Zaditen® xarope pela manhã e à noite.

#### Crianças acima de 3 anos e adolescentes

5 mL (copo dosador) de xarope ou 1 comprimido duas vezes ao dia (tomado pela manhã e à noite, com as refeições). (ver "Farmacocinética").

#### Comprimidos

**Crianças de 3 a 5 anos:** Existem formas farmacêuticas mais adequadas para essa faixa etária Solução Oral (Gotas) e Xarope. É recomendado que o comprimido deve ser triturado e misturado aos alimentos para ser administrado a pacientes que não sabem (crianças de 3 a 5 anos) ou tem dificuldade de deglutição comprimidos.

#### Uso em idosos (65 anos ou mais)

Não há evidência para sugerir que a dose necessita ser ajustada em pacientes idosos.

#### 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 Zaditen® durante 2 a 3 meses no mínimo.

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

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

**Este medicamento não deve ser aberto ou mastigado. Exceto o comprimido, que pode ser partido.**

### 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**

<b>Infecções e Infestações</b>	
Incomum:	Cistite
<b>Distúrbios do Sistema Imunológico</b>	
Muito raro:	Eritema multiforme, Síndrome de <i>Stevens-Johnson</i> , reações de pele graves
<b>Distúrbios Nutricionais e de Metabolismo</b>	
Raro:	Aumento de peso
<b>Distúrbios Psiquiátricos**</b>	
Comum:	Agitação, irritabilidade, insônia, nervosismo
<b>Distúrbios do Sistema Nervoso</b>	
Incomum:	Tontura*
Raro:	Sedação*
<b>Distúrbios Gastrintestinais</b>	
Incomum:	Boca seca*
<b>Distúrbios Hepato-biliares</b>	
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 Zaditen® 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: convulsões, sonolência, dor de cabeça.

Distúrbios gastrointestinais: vômito, náusea, diarreia.

Distúrbios de pele e tecido subcutâneo: *rash*, urticária.

**Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.**

## 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.**

MS - 1.0575.0009

Resp . Técnica: Dra. Andreia Marini

CRF-SP nº 46.444

Registrado Por: **Valeant Farmacêutica do Brasil Ltda.**

Alameda Capovilla, 109 - Indaiatuba - SP

CNPJ 61.186.136/0001-22

Indústria Brasileira

Uma empresa do grupo

**Valeant Pharmaceuticals International, Inc. - Canadá**

### Fabricado por:

Novartis Biociências S.A., Taboão da Serra, SP

**SAC VALEANT: 0800 16 6116**

e-mail: [sac@valeant.com](mailto:sac@valeant.com)

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 03/06/2013.**



VA093/A\_prof  
23324800

**VALEANT**



Produto: ZADITEN (Comprimido, Xarope, solução oral e Colírio)

Processo de origem: 25351.465081/2012-89

## ANEXO B

### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A 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 da Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	NA	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Artigos 16 da RDC 47/09, assim como, ao Artigo 1º da RDC 60/12	VPS	1,38 MG CT BL AL PLAS TRANS X 20  0,276 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML  1,375 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 30 ML  0,345 MG/ML SOL OF CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML

NA = Não aplicável.