



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4738

BUENOS AIRES, 14 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000059-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. representante en Argentina de NOVARTIS PHARMA AG. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto ZADITEN - ZADITEN SDU / KETOTIFENO, forma farmacéutica y concentración: COLIRIO 0,25 mg/ml, autorizado por el Certificado N° 35.679.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 324 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

MCA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4738

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MÉDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 155 a 229, desglosando de fojas 155 a 166 y 191 a 203, para la Especialidad Medicinal denominada ZADITEN - ZADITEN SDU / KETOTIFENO, forma farmacéutica y concentración: COLIRIO 0,25 mg/ml, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. representante en Argentina de NOVARTIS PHARMA AG., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 35.679 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-000059-12-1

DISPOSICIÓN N°

nc

4738

DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

MCA

ORIGINAL

15

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO

Novartis

4738



ZADITEN®  
KETOTIFENO  
Colirio

Venta bajo receta

Industria Francesa

**FORMULA**

Cada ml de colirio multidosis de Zaditen® contiene:

Ketotifeno fumarato..... 0,345 mg  
(equivalente a 0,25 mg de Ketotifeno)

Excipientes: glicerol 21,25 mg, cloruro de benzalconio 0,10 mg, hidróxido de sodio 1M c.s.  
agua para inyectables..... c.s.p. 1 ml

**ACCION TERAPÉUTICA**

Oftalmológico, otros antialérgicos  
ATC S01GX08

**INDICACIONES**

Tratamiento sintomático de la conjuntivitis alérgica estacional.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

**Acción Farmacológica**

**Propiedades Farmacodinámicas**

El ketotifeno es un antagonista de los receptores histaminérgicos H1. Estudios *in vivo* e *in vitro* el ketotifeno inhibe la liberación de mediadores (por ejemplo Histamina, Leucotrienos y Prostaglandinas y PAFs) de células involucradas en las reacciones alérgicas inmediatas (mastocitos, eosinófilos, basófilos y neutrófilos). El ketotifeno también disminuye la quimiotaxis, activación y desgranulación de eosinófilos. Los niveles de AMPc incrementados por la inhibición de la Fosfodiesterasa puede contribuir al efecto estabilizador celular del ketotifeno.

**Propiedades Farmacocinéticas**

**Absorción:**

En un estudio farmacocinético llevado a cabo en 18 voluntarios sanos con Zaditen® colirio, los niveles plasmáticos del ketotifeno luego de la administración repetida durante 14 días estuvieron en la mayor parte de los casos por debajo del límite de cuantificación (20 pg/ml).

**Biotransformación y eliminación:**

Luego de la administración oral, el ketotifeno sigue una curva de eliminación bifásica, con una vida media inicial de 3-5 horas y una vida media terminal de 21 horas.

Novartis Argentina S.A.  
Farmacéutica  
Co-Directora Técnica - M.V. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

MCA

Alrededor del 1% de la sustancia es excretada en la orina en forma inalterada dentro de las 48 hs y un 60-70% como metabolitos. El metabolito principal es el ketotifeno-N-glucurónido, prácticamente inactivo.

4738



### Estudios Clínicos:

#### Estudio: C-08-97-002

Título: Seguridad y Eficacia de una solución oftálmica 0,025% de Ketotifeno fumarato comparado con un vehículo placebo de control en un modelo de desafío de conjuntivitis alérgica.

El Estudio C-08-97-002 [2] fue un CAC (por su sigla en inglés estudio de desafío alérgico conjuntival) en sujetos con historia de alergia al pólen y/o a la caspa de las mascotas confirmada por estudio diagnóstico. El objetivo fue comparar la eficacia y la seguridad de Ketotifeno 0,025% con el vehículo placebo para la prevención de la picazón y hiperemia ocular. Este fue un estudio a doble ciego aleatorizado incluyendo al otro ojo como control con placebo.

Quince minutos después de la administración de Ketotifeno a un ojo y el vehículo placebo al otro ojo, ambos ojos fueron desafiados con el alérgeno apropiado y el síntoma ocular de picazón (criterio primario de eficacia) fue evaluado a 3, 7 y 10 minutos después en una escala ordinal en un rango de 0 (sin picazón) a 4 (picazón incapacitante) con una necesidad irresistible de refregarse. Signos de inyección conjuntival, ciliar y episcleral (criterio de eficacia secundario) fueron también evaluados 7, 10 y 15 minutos después en una escala ordinal en un rango de 0 (nada) a 4 (inusualmente severo). Este procedimiento fue repetido en dos visitas subsecuentes (catorce días aparte) cuando el Ketotifeno 0,025 y el vehículo placebo fueron administradas 6 y 8 horas antes de administrar el alérgeno, respectivamente.

Ochenta y nueve personas fueron aleatorizadas y enmascaradas para la medicación del estudio. Ketotifeno 0,025% colirio previno picazón ocular inducida por el desafío con el alérgeno en 15 minutos, 6 horas y 8 horas después de la administración de una gota en una forma estadísticamente significativa comparada al vehículo placebo. ( $P < 0,001$ ) La diferencia del resultado excedió en 1.0 unidad la cual se considera clínicamente significativa. En los mismos intervalos de tiempo, se observó superioridad estadísticamente significativa del ketotifeno sobre el vehículo placebo para la prevención de inyección conjuntival, ciliar y episcleral ( $P < 0,05$ ). El Ketotifeno fue también estadísticamente superior al placebo en el porcentaje de personas sin picazón en sus ojos en todos los tiempos ( $P < 0,001$ ).

Diferencias entre los ojos tratados con Ketotifeno y los ojos tratados con placebo son de 51,7% a 61,1%.

La tolerancia local y sistémica de Ketotifeno 0,025 colirio fue comparable al placebo.

#### Estudio: SH/DR 42000-97-2

Título: Comparación multicéntrica de grupos paralelos, doble ciega y aleatorizada de Ketotifeno con su vehículo y con levocabastina en pacientes que sufren de conjuntivitis alérgica estacional (CAE).

El estudio SH/DR 42000-97-2 [49] fue un estudio ambiental en CAE. El objetivo fue determinar si el Ketotifeno 0,025% colirio administrado dos veces al día a pacientes sufriendo de CAE es superior a su vehículo placebo en la reducción de los síntomas de alergia después de 5 a 8 días de tratamiento. Un segundo objetivo fue comparar la eficacia y la seguridad de Ketotifeno 0,025% con un vehículo placebo y levocabastina 0,05% colirio durante un período de 4 semanas.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. E. C. Orma  
Co-Director Técnico - M.N. 15.575  
Gto. de Lic. Juan Sebastián

El estudio fue doble ciego, comparativo y con aleatorización paralela y balanceada, usando un vehículo placebo y un contro activo. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, de 12 años de edad o más viejos. El diagnóstico de CAE fue basado en el historial, el test radioalergenoabsorbente positivo (RAST), y la presencia de moderada a severa picazón ocular, con menos uno de los siguientes signos o síntomas de CAE de moderada a severa intensidad bilateralmente: hiperemia conjuntival, quemosis conjuntival, párpado hinchado o lagrimeo. Los pacientes fueron permitidos enrolarse con el resultado de RAST pendiente si tenían los signos típicos de inyección signos típicos y síntomas de CAE, para evitar perder cualquier paciente elegible.

El criterio primario para la evaluación de la eficacia fue la velocidad de respuesta, definida como la proporción de pacientes con excelente o buena eficacia global, por ej, distinguir el alivio completo de los síntomas de alergia ocular evaluados por el paciente en la visita de seguimiento (día 5 a 8), cuando se compara a la condición de base inmediatamente anterior a empezar el tratamiento. Las variables de eficacia secundaria incluyen la evaluación de la eficacia global por paciente y el investigador, signos y síntomas de CAE, y el número de días libres de síntomas.

Un total de 519 pacientes (ketotifeno= 172, vehículo= 173, levocabastina= 174) fueron aleatorizados al tratamiento. La eficacia fue evaluada en la población con intención de tratamiento (ITT) incluyendo 497 pacientes. El análisis del subgrupo ITT de 322 pacientes con un RAST positivo ( población RAST-positivo ITT) fue considerado la evaluación más válida de la eficacia del estudio de la droga así como la inclusión de pacientes RAST-negativos fue inevitable porque el resultado del estudio demoró unos días.

Por otro lado, pacientes RAST-negativo no hubieran sido aleatorizados y hubiesen sido considerados fallas de monitoreo. La eficacia fue analizada en profundidad en la población del pre-protocolo(PP) de 238 pacientes.

La Tabla 1-1 muestra la tasa de respuesta en la visita de seguimiento ( día 5 a 8) basado en la evaluación de la eficacia global por paciente y el investigador, para las poblaciones analizadas por eficacia.

Todos los resultados del estudio fueron a favor del Ketotifeno 0,025% solución gotas oftálmicas

Tabla 1-1 Estudio SH/DR 42000-97-2: Tasa de respuesta en la visita de seguimiento (día 5 a 8).

| Población                              | Tratamiento   | Evaluación del Paciente |          | Evaluación del Investigador |          |
|--|---------------|-------------------------|----------|-----------------------------|----------|
|  |               | Tasa de Respuesta (%)   | Valor P* | Tasa de Respuesta (%)       | Valor P* |
| Intencion de Tratamiento               | Ketotifeno    | 47.9                    |          | 50.3                        |          |
|  | Vehículo      | 39.4                    | 0.125    | 38.2                        | 0.024    |
|  | Levocabastina | 38.6                    | 0.089    | 41.0                        | 0.088    |
| RAST-Positivo Intencion de Tratamiento | Ketotifeno    | 49.5                    |          | 53.2                        |          |
|  | Vehículo      | 33.0                    | 0.015    | 32.1                        | 0.001    |
|  | Levocabastina | 41.1                    | 0.197    | 45.8                        | 0.235    |
|  | Ketotifeno    | 50.6                    |          | 56.5                        |          |
|  | Vehículo      | 35.9                    | 0.060    | 34.6                        | 0.005    |
|  | Levocabastina | 41.3                    | 0.225    | 46.7                        | 0.158    |

\* Respuesta del Ketotifeno comparada con la del vehículo o levocabastina.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orusa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Aprobada

La duración media del tratamiento fue 23.6, 23.3 y 23.2 días con ketotifeno, vehículo placebo y levocabastina respectivamente.

Durante el período de tratamiento, los pacientes que recibieron ketotifeno solución oftálmica tuvieron más días libres de síntomas en promedio que los pacientes con vehículo placebo ( $P=0.024$ ).

La tolerancia local y sistémica al ketotifeno fumarato 0.025% solución oftálmica fue comparable al placebo.



#### Estudio: C01-KETO-011

Título: Evaluación de la eficacia y seguridad de ketotifeno fumarato 0.025% solución oftálmica comparado al vehículo placebo en una población pediátrica en el modelo de desafío con alérgeno de conjuntivitis alérgica seguida de un tratamiento monodosis y de cuatro semanas de duración.

El estudio C01-KETO-011 [60] evaluó la eficacia y seguridad de 0.025% ketotifeno colirio versus el vehículo placebo en pacientes pediátricos en 15 minutos (comienzo de acción) y en 8 horas (duración de la acción) después de la primera instilación de la medicación del ensayo. El objetivo secundario fue confirmar la duración de la acción 8 horas después de la última dosis siguiendo un período de tratamiento de dos veces al día durante cuatro semanas.

El estudio fue un modelo de desafío de conjuntivitis alérgica, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo y con grupos paralelos, conducido en 133 sujetos pediátricos entre 8 y 16 años de edad. Sujetos calificados tuvieron un historial documentado de alergia a la caspa de mascotas, pelo de gato, o alérgenos ambientales seleccionados no actualmente en estación en los sitios de investigación a la hora del ensayo.

La evaluación de la eficacia primaria se basó en los puntajes de picazón ocular juzgados por el sujeto a los 3, 7 y 10 minutos postdesafío usando una escala ordinal de un rango 0 (sin picazón) a 4 (incapacitante con una necesidad irresistible de fregarse). Las evaluaciones de la eficacia secundaria fueron subjetivas de lagrimeo y párpado hinchado y las evaluaciones del investigador de chemosis, descarga de mucosa, e hiperemia compuesta de 3 vasos (conjuntival, ciliar, y episcleral) en 7, 10, and 15 minutos post desafío.

Con picazón ocular, escalas ordinales estandarizadas fueron usadas para cada una de estas evaluaciones. Ketotifeno mostró una eficacia clínicamente (diferencia entre-tratamiento de aproximadamente 1 punto) y estadísticamente ( $P<0.001$ ) significativa en la inhibición de la picazón ocular en 15 minutos y 8 horas después de una monodosis y en 8 horas después de cuatro semanas de tratamiento de dos veces por día. La inhibición de la picazón ocular fue similar en niños y adolescentes (8-11 vs 12-16 años, respectivamente) La hiperemia compuesta fue disminuída estadísticamente y significativamente en 15 minutos después de una monodosis ( $P\leq 0.002$ ). Esto fue retenido por al menos 8 horas después de regímenes monodosis y multidosis ( $P<0.05$ ).

La superioridad del Ketotifeno sobre el placebo fue también observada consistentemente para la inhibición de chemosis, lagrimeo y párpado hinchado.

La tolerancia local y sistémica al ketotifeno fumarato 0.025% solución oftálmica fue comparable al placebo.

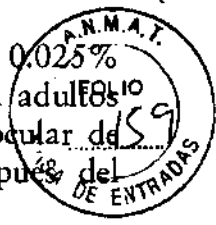
#### Estudio: C-08-97-003

Título: Ensayo de seguridad de seis semanas de Ketotifeno Fumarato 0,025 % solución oftálmica en voluntarios con salud ocular normal.

Noviembre de 1997  
 U.S. ...  
 Apoderada

El estudio C-08-97-003 [3] fue doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo y con grupos paralelos usando randomización 2:1.

El objetivo principal era evaluar la tolerancia ocular y la seguridad del Ketotifeno 0.025% colirio cuando se instila cuatro veces en un día por un período de seis semanas en adultos saludables, adolescentes y niños, (3 años de edad y más grandes). Vasodilatación ocular de rebote y picazón fueron evaluadas aproximadamente entre 24 a 48 horas después del tratamiento final.



La seguridad fue determinada desde exámenes oftalmológicos exhaustivos incluyendo biomicroscopía (lámpara de hendidura), signos y síntomas oculares, presión sanguínea, ritmo cardíaco y reportes de eventos adversos.

De 495 sujetos randomizados y analizados para seguridad, 330 fueron asignados a Ketotifeno y 165 para vehículo placebo. Estos números incluyen 61 chicos, (de 3 a 11 años de edad), 42 recibiendo Ketotifeno y 19 vehículo placebo.

No se reportaron muertes durante el estudio. Tres sujetos con Ketotifeno y tres con placebo experimentaron serios eventos adversos no relacionados al estudio. Los eventos adversos serios reportados por sujetos con Ketotifeno incluyeron dolor abdominal secundario a cálculos biliares, remoción quirúrgica de tumor de mama y cirugía artroscópica de rodilla. Los eventos adversos serios reportados por sujetos con placebo incluyeron colecistitis, infarto de miocardio y hospitalización por razones desconocidas.

El porcentaje de todos los pacientes reportaron al menos un evento adverso considerado casualmente relacionado a la medicación del estudio fue similar para el ketotifeno (19,7%) y vehículo placebo (16,4%). Los valores correspondientes para la población pediátrica fue 4,8% y 5,3%, respectivamente. En ambos grupos de tratamiento la quemazón/picazón, descarga, ojos secos, desorden de párpados, inyección, picazón, desorden del lagrimal y fotofobia, fueron los únicos eventos adversos considerados a estar relacionados o posiblemente relacionados a la medicación del estudio. Los sujetos pediátricos reportaron eventos adversos los cuales fueron síntomas típicos asociados al resfrío común, gripe o infecciones auditivas.

Vasodilatación ocular de rebote y picazón no fueron observados después de discontinuar el tratamiento con Ketotifeno.

No se observaron cambios clínicamente significativos en las exámenes oftalmológicos, incluyendo presión intraocular. No hubo cambios clínicamente significativos en los valores de base de la presión sanguínea o el ritmo cardíaco en ninguno de los grupos de tratamiento. Las diferencias entre los tratamientos no fueron ni clínicamente ni estadísticamente significante. Los resultados para sujetos pediátricos fueron comparables para toda la población del estudio.

A pesar de haber doblado la dosis diaria recomendada (cuatro veces en vez de dos veces al día) de Ketotifeno 0.025% solución oftálmica administrada durante seis semanas a sujetos sanos (incluyendo niños de 3 años de edad) con salud ocular normal, se demostró que la tolerancia local y sistémica fue comparable al placebo.

#### Datos de Seguridad Pre-clínica:

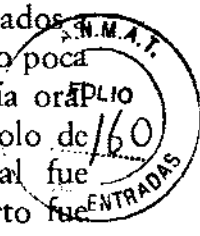
Los datos de seguridad preclínica no revelan un riesgo especial que se considere relevante en relación al uso de Zaditen® colirio en seres humanos sobre la base de estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva.[9] La administración ocular repetida en estudios en animales no mostraron efectos adversos.

#### Toxicidad Reproductiva:

Los estudios en animales con administración oral de dosis tóxicas de Ketotifeno ((50

Novartis Argentina S.A.  
 Co-Directora Ejecutiva  
 15.575  
 Apoderada

mg/kg/día) durante 10 semanas antes del apareamiento han demostrado disminución en la fertilidad. Los efectos en la fertilidad masculina y el desarrollo postnatal fueron observados a dosis suficientemente por encima del rango de dosis terapéutica en hombres, indicando poca relevancia en el uso clínico.[61] En la cría de ratas que recibieron Ketotifeno por vía oral desde el día 15 de embarazo al día 21 post parto en 50 mg/kg/día de un protocolo de tratamiento tóxico durante la maternidad, la incidencia de mortalidad postnatal fue incrementada, y el peso corporal ganado durante los primeros cuatro días post parto fue levemente disminuído[19].



## POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Dosaje:

Uso en adultos, adolescentes,  
Instilar una gota en el saco conjuntival dos veces por día [1,2,20,21,37,49].

Uso en niños de 3 años en adelante: Instilar una gota en el saco conjuntival dos veces por día [1,2,20,21,37,49,60].

Seguridad y Eficacia en pacientes pediátricos debajo de los 3 años de edad no han sido establecidos [3].

### Ancianos:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes por encima de 65 años de edad.

### Trastornos Renales:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con trastornos renales.

### Trastornos Hepáticos:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con trastornos hepáticos.

### Metodo of administración:

El contenido y el dispensador es estéril hasta que se rompe el cierre original. Para evitar la contaminación no se debe tocar ninguna superficie con la punta del frasco. La punta del frasco no debería entra en contacto con el ojo, ya que esto puede causar daño al ojo.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al ketotifeno o a cualquiera de los componentes de la formulación.

## ADVERTENCIAS

Zaditen®: La formulación multidosis Zaditen® colirio contiene cloruro de benzalconio como conservante, el cual puede ser adsorbido sobre las lentes de contacto blandas y producir cambios en la coloración de las mismas. Por ende, Zaditen® no debe ser usado mientras el paciente tenga las lentes de contacto colocadas. Las mismas deben retirarse antes de la aplicación del colirio y no volver a colocarlas hasta que hayan pasado 15 minutos de la instilación.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elba Grasa  
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apodada



## PRECAUCIONES

4738

ORIGINAL 20

Todos los colirios conservados con cloruro de benzalconio pueden descolorar las lentes de contacto blandas.



### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han reportado interacciones del uso oftálmico de Ketotifeno a dosis recomendadas. Zaditen®/Zaditen®

### Mujeres con potencial procreación, embarazo, lactancia y fertilidad

#### Mujeres con potencial procreación

No hay recomendaciones especiales si usted está en período de potencial procreación.

#### Embarazo:

No hay datos sobre el uso de ketotifeno colirio en mujeres embarazadas [57]. Niveles sistémicos después de la administración ocular son muchos más bajos que después del uso oral. [56] Si usted está embarazada, sus beneficios deberían ser comparados contra el riesgo en el feto.

#### Lactancia:

Aunque datos de animales después de la administración oral muestran excreción en la leche materna [27], es poco probable que la administración tópica en humanos produzca cantidades detectables en leche materna [56]. Si usted está en período de lactancia, Zaditen® colirio puede ser usado cuando el riesgo beneficio lo justifique.

#### Fertilidad:

No hay datos disponibles sobre el efecto del ketotifeno hidrógeno fumarato, si usted está en período de fertilidad.

#### Efectos sobre la capacidad de conducir y uso de maquinarias

Los pacientes quienes experimenten visión borrosa o somnolencia (Ver sección de Reacciones Adversas) no deberían conducir ni operar máquinas.

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen tabulado de reacciones adversas de ensayos clínicos

Las reacciones adversas de ensayos clínicos (Tabla 2-1) son escuchados por el sistema MedDRA de clase orgánica. Dentro de cada sistema de clase de órganos, las reacciones adversas son rankeadas con la reacción más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden de seriedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente

Novartis Argentina S.A.  
Formulario  
Co-Directora Técnica N. 13.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

MCA

convención (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/100$ ); muy raras  $< 1/10000$ ).

4738

22



Tabla 2-1 Reacciones Adversas de ensayos clínicos.

|  |
|--|
| Desórdenes del Sistema Inmune<br>Hipersensibilidad Infrecuente.  |
| Desórdenes del Sistema Nervioso<br>Dolor de cabeza infrecuente..   |
| Desórdenes oculares<br>Frecuentes: Queratitis punctata, erosión corneal, irritación de los ojos, dolor en los ojos.,<br>Infrecuentes: Visión borrosa (durante instilación),ojos secos, desórden de los párpados,, conjuntivitis,<br>fotofobia, hemorragia conjuntival. |
| Desórdenes gastrointestinales<br>infrecuentes: Boca seca   |
| Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo<br>Infrecuentes: Rash, eczema, urticaria  |
| Desórdenes Generales y condiciones del sitio.<br>Infrecuentes: Somnolencia   |

### Reacciones Adversas de una experiencia post marketing (Frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas han sido derivadas de una experiencia post-marketing con Zaditen® colirio. Ya que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar confiablemente su frecuencia por lo tanto es categorizada como desconocida [59].

### Reacciones adversas oculares

Se han reportados casos post marketing de alergia localizada/ reacción de hipersensibilidad, incluyendo mayormente dermatitis por contacto, lagrimeo de los ojos y prurito en los párpados y edema [59].

Además, se han reportado reacciones de hipersensibilidad sistémica post-marketing incluyendo pero no limitando edema/hinchazón facial (en algunos casos asociados con la dermatitis por contacto) y exacerbación de condiciones alérgicas pre-existentes como el asma y eczema [59].

### SOBREDOSIFICACIÓN

Los resultados clínicos no han demostrado signos ni síntomas graves tras la ingestión de hasta 20 mg de ketotifeno.[26].

La ingestión oral del contenido de un frasco de 5 ml sería equivalente a 1,25 mg de kctotifeno, que representa un 60% de la dosis oral diaria recomendada para un niño de 3 años.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. S.A.  
Co-Directora Técnica, Tel. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

Lea detenidamente todo este prospecto antes de comenzar el tratamiento con este medicamento

Conserve este prospecto. Es posible que necesite leerlo de nuevo.

Si tuviera más dudas, plantéelas al médico o al farmacéutico.

Este medicamento sólo se le ha recetado a usted. No se lo dé a ninguna otra persona. Puede resultarle perjudicial, incluso aunque tenga síntomas como los suyos.

Si cualquiera de las reacciones adversas fuera grave u observara que padece reacciones adversas que no se enumeran en este prospecto, póngase en contacto con el médico o farmacéutico.



**QUE ES ZADITEN® Y PARA QUE SE USA?**

Zaditen® colirio Multidosis (MDU)  
 Zaditen® MDU 0.25 mg/mL, colirio, solución en frasco multidosis.

La sustancia activa de Zaditen® colirio MDU es ketotifeno hidrógeno fumarato.  
 Los otros ingredientes de Zaditen® MDU son cloruro de Benzalconio, glicerol, (E422), Hidróxido de sodio ( E524) y agua para inyecciones.

Para qué se usa Zaditen® colirio

Zaditen® colirio contiene Ketotifeno hidrógeno fumarato, que es un agente antialérgico.  
 Zaditen® colirio es usado para prevenir y tratar una condición ocular llamada conjuntivitis alérgica estacional que puede ser causada por alergia al polen (con síntomas como picazón, coloración y lagrimeo).

**COMO FUNCIONA ZADITEN®?**

Zaditen® contrarresta la reacción alérgica bloqueando el efecto de la histamina, la sustancia producida por el cuerpo, la cual causa enrojecimiento, hinchazón, picazón de los ojos

Antes de usar Zaditen® colirio

Siga todas las instrucciones de su médico cuidadosamente. Estas pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

**NO USE ZADITEN® COLIRIO**

Si usted es alérgico (hipersensible) al ketotifeno hidrógeno fumarato o a alguno de los otros excipientes de Zaditen® colirio listados al final de este prospecto.

Si esto aplica a usted, dígame a su médico y no use Zaditen® colirio.  
 Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico.

**TENGA ESPECIAL PRECAUCIÓN CON ZADITEN® COLIRIO**

Si usted usa lentes de contacto blandas. **Novartis Argentina S.A.**  
 Farm. Biotec. S.A.  
 So. Directoro. Legajo. M.N. 15.575  
 Cte. de Asuntos Regulatorios  
 Apoderada

Zaditen® colirio contiene cloruro de benzalconio como conservante, el cual puede ser adsorbido sobre las lentes de contacto blandas y producir cambios en la coloración de las mismas. Por ende, Zaditen® no debe ser usado mientras el paciente tenga las lentes de contacto colocadas. Las mismas deben retirarse antes de la aplicación del colirio y no volver a colocarlas hasta que hayan pasado 15 minutos de la instilación.



### INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Dígale a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente otras medicamentes.

También recuerde aquellos que no fueron prescritos por un médico.

Si usted está usando otro colirio espere 5 minutos entre la aplicación de los dos productos.

Ancianos: (mayores de 65 años)

Zaditen® colirio puede ser usado por personas mayores de 65 años.

Niños y adolescentes (3 años y mayores)

Zaditen® colirio puede ser usado por niños de 3 años y mayores.

### Embarazo y lactancia

Si usted está embarazada o si tiene planear quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar el tratamiento con Zaditen®.

Su médico discutirá con usted el riesgo potencial de usar Zaditen® colirio durante el embarazo.

Puede usar Zaditen® colirio durante la lactancia, cuando el riesgo beneficio lo justifique.

Efectos sobre la capacidad de conducir y uso de maquinarias.

Si usted experimenta visión borrosa o somnolencia después del uso de Zaditen® colirio, espere hasta que los síntomas hayan desaparecido antes de conducir o usar maquinarias.

### COMO USAR ZADITEN® COLIRIO

Siga las instrucciones del médico cuidadosamente. No exceda la dosis recomendada.

Cuándo y como usar

La dosis es una gota en cada ojo dos veces por día (mañana y tarde)

### COMO USAR ZADITEN® COLIRIO



Fig. 1

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Zaditen® colirio - Multidosis

1. Lávese las manos.

Novartis Argentina S.A.  
Co-Directora 1990  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

2. Incline la cabeza hacia atrás.
3. Bajar el párpado inferior con su dedo y sostenga el frasco gotero invertido sobre el ojo con la otra mano.
4. Presione la base del frasco con su dedo índice para que una gota caiga en su ojo. Siempre evite tocar la punta del frasco.
5. Cierre el ojo y presione la punta del dedo contra la esquina interna del ojo por 1-2 minutos. Esto previene que la gota corra a través del lagrimal a la garganta. De esta forma, la mayor cantidad de la gota permanece en el ojo para aliviar el malestar.
6. Tape el frasco inmediatamente después de usarlo. Para evitar la contaminación no toque ninguna superficie con la punta del gotero.



Si usted siente que el efecto de Zaditen® es muy fuerte o muy débil o si experimenta cualquier reacción no deseada, consulte a su médico o farmacéutico.

### SI USTED USA MAS ZADITEN® DEL QUE DEBE

No debería preocuparse si más de una gota ingresa a su ojo.

Si usted olvida usar Zaditen®.

Si usted olvida una dosis, utilícelo en cuanto lo recuerde y luego continúe normalmente. Por favor asegúrese de que la gota entre en el ojo.

### POSIBLES EFECTOS ADVERSOS.

Zaditén puede tener algunos efectos adversos en algunas personas aunque no todos los presentan.

Algunos efectos adversos pueden ser serios:

Sangrado visible en la parte blanca del ojo (síntomas del sangrado conjuntival-puede afectar a menos de 1 de cada 100 pacientes).

Lesiones localizadas en la capa celular externa de la córnea o pérdida de la capa externa de la córnea, la membrana transparente que cubre la parte de color (iris) y la pupila del ojo.

(Síntoma de queratitis punctata y erosión corneal-puede afectar entre 1 a 10 de cada 100 pacientes.)

Si usted experimenta cualquiera de estos efectos adversos, infórmele a su médico inmediatamente.

Efectos adversos que ocurren en los ojos:

Frecuentes: pueden afectar entre 1 a 10 cada 100 pacientes: Irritación ocular, dolor ocular.

Infrecuentes: pueden afectar a menos de 1 de cada 100 pacientes: visión borrosa temporaria inmediatamente después de administrar gota en el ojo, ojos secos, desórdenes del párpado, secreción ocular con picazón, enrojecimiento e hinchazón (síntomas de conjuntivitis), dolor en los ojos o sensibilidad incrementada a la luz.

Otros efectos adversos-Inflamación de la piel alrededor de los ojos, hinchazón ocular, picazón severa y acumulación de fluido en el ojo.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. en el Oeste  
Co-Distribuidora Farm. Min. 15.575  
Gte. de Asesor. Regulatorios  
Aprobada

4738

ORIGINAL



## EFFECTOS ADVERSOS QUE OCURREN EN OTRAS PARTES DEL CUERPO

Infrecuentes- pueden afectar a menos de 1 de cada 100 pacientes: dolor de cabeza, náuseas, exema, urticaria, boca seca, erupción, picazón (síntomas de reacciones alérgicas)

Otros efectos adversos-Hinchazón facial (a veces con inflamación); si usted tiene condiciones alérgicas como asma o desórdenes de la piel, Zaditen® puede agravar su condición alérgica.

Si alguno de estos efectos adversos lo afectan severamente informe a su doctor.

Si usted advierte cualquier otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, por favor informe a su doctor o farmacéutico.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

## PRESENTACIONES:

Envases con 1 frasco gotero por 5 ml

## CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente (15°C-25°C) en su envase original.

No utilizar el frasco gotero después de un mes de abierto.

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nro. 35.679

Elaborado por Excelvision, Annonay, Francia.

## NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC Capital Federal

Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

® Marca Registrada

CDS: 19/10/11

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Esse Orice  
Co-Director Técnico: M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

MCA

ORIGINAL

sl



**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPPLICADO**

Novartis

1738

ZADITEN SDU®

KETOTIFENO

Colirio

Venta bajo receta

Industria Francesa

**FORMULA**

Cada ml de colirio multidosis de Zaditen SDU® contiene:

Ketotifeno fumarato..... 0,345 mg  
(equivalente a 0,25 mg de Ketotifeno)

Excipientes: glicerol 21,25 mg, hidróxido de sodio 1M c.s. , agua para  
inyectables..... c.s.p. 1 ml

**ACCION TERAPÉUTICA**

Oftalmológico, otros antialérgicos  
ATC S01GX08

**INDICACIONES**

Tratamiento sintomático de la conjuntivitis alérgica estacional.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES**

**Acción Farmacológica**

**Propiedades Farmacodinámicas**

El ketotifeno es un antagonista de los receptores histaminérgicos H1. Estudios *in vivo* e *in vitro* el ketotifeno inhibe la liberación de mediadores (por ejemplo Histamina, Leucotrienos y Prostaglandinas y PAFs) de células involucradas en las reacciones alérgicas inmediatas (mastocitos, eosinófilos, basófilos y neutrófilos). El ketotifeno también disminuye la quimiotaxis, activación y desgranulación de eosinófilos. Los niveles de AMPc incrementados por la inhibición de la Fosfodiesterasa puede contribuir al efecto estabilizador celular del ketotifeno.

**Propiedades Farmacocinéticas**

**Absorción:**

En un estudio farmacocinético llevado a cabo en 18 voluntarios sanos con Zaditen SDU® colirio, los niveles plasmáticos del ketotifeno luego de la administración repetida durante 14 días estuvieron en la mayor parte de los casos por debajo del límite de cuantificación (20 pg/ml).

**Biotransformación y eliminación:**

Luego de la administración oral, el ketotifeno sigue una curva de eliminación bifásica, con una vida media inicial de 3-5 horas y una vida media terminal de 21 horas.

Dir. de Asuntos Regulatorios  
Aprobada

MCA

Alrededor del 1% de la sustancia es excretada en la orina en forma inalterada dentro de las 48 hs y un 60-70% como metabolitos. El metabolito principal es el ketotifeno-N-glucurónico, prácticamente inactivo.

ORIGINAL

4738



**Estudios Clínicos:**

**Estudio: C-08-97-002**

Título: Seguridad y Eficacia de una solución oftálmica 0,025% de Ketotifeno fumaraato comparado con un vehículo placebo de control en un modelo de desafío de conjuntivitis alérgica.

El Estudio C-08-97-002 [2] fue un CAC (por su sigla en ingles estudio de desafío alérgico conjuntival) en sujetos con historia de alergia al pólen y/o a la caspa de las mascotas confirmada por estudio diagnóstico. El objetivo fue comparar la eficacia y la seguridad de Ketotifeno 0,025% con el vehículo placebo para la prevención de la picazón y hiperemia ocular. Este fue un estudio a doble ciego aleatorizado incluyendo al otro ojo como control con placebo.

Quince minutos después de la administración de Ketotifeno a un ojo y el vehículo placebo al otro ojo, ambos ojos fueron desafiados con el alérgeno apropiado y el síntoma ocular de picazón( criterio primario de eficacia) fue evaluado a 3, 7 y 10 minutos después en una escala ordinal en un rango de 0 (sin picazón) a 4 (picazón incapacitante) con una necesidad irresistible de refregarse. Signos de inyección conjuntival, ciliar y episcleral (criterio de eficacia secundario) fueron también evaluados 7, 10 y 15 minutos después en una escala ordinal en un rango de 0 (nada) a 4 (inusualmente severo). Este procedimiento fue repetido en dos visitas subsecuentes ( catorce días aparte) cuando el Ketotifeno 0, 025 y el vehículo placebo fueron administradas 6 y 8 horas antes de administrar el alérgeno, respectivamente.

Ochenta y nueve personas fueron aleatorizadas y enmascaradas para la medicación del estudio. Ketotifen 0,025% colirio previno picazón ocular inducida por el desafío con el alérgeno en 15 minutos, 6 horas y 8 horas después de la administración de una gota en una forma estadísticamente significativa comparada al vehículo placebo. (P<0,001) La diferencia del resultado excedió en 1.0 unidad la cual se considera clínicamente significativa. En los mismos intervalos de tiempo, se observó superioridad estadísticamente significativa del ketotifeno sobre el vehículo placebo para la prevención de inyección conjuntival, ciliar y episcleral (P<0,05). El Ketotifeno fue también estadísticamente superior al placebo en el porcentaje de personas sin picazón en sus ojos en todos los tiempos (P<0,001).

Diferencias entre los ojos tratados con Ketotifeno y los ojos tratados con placebo son de 51,7% a 61,1%.

La tolerancia local y sistémica de Ketotifen 0,025 colirio fue comparable al placebo.

**Estudio: SH/DR 42000-97-2**

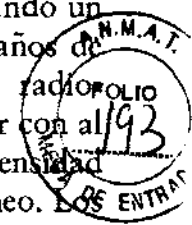
Título: Comparación multicéntrica de grupos paralelos, doble ciega y aleatorizada de Ketotifeno con su vehículo y con levocabastina en pacientes que sufren de conjuntivitis alérgica estacional(CAE).

El estudio SH/DR 42000-97-2 [49] fue un estudio ambiental en CAE. El objetivo fue determinar si el Ketotifeno 0,025% colirio administrado dos veces al día a pacientes sufriendo de CAE es superior a su vehículo placebo en la reducción de los síntomas de alergia después de 5 a 8 días de tratamiento. Un segundo objetivo fue comparar la eficacia y la seguridad de Ketotifeno 0,025% con un vehículo placebo y levocabastina 0,05% colirio durante un período de 4 semanas.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. C. O. G. S.  
Co-Directora Técnica - M. 15.575  
Cta. de Asesor. Regulatorios  
Aprobada

MCA





El estudio fue doble ciego, comparativo y con aleatorización paralela y balanceada, usando un vehículo placebo y un contro activo. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, de 12 años de edad o más viejos. El diagnóstico de CAE fue basado en el historial, el test radioalérgico de absorción positivo (RAST), y la presencia de moderada a severa picazón ocular con al menos uno de los siguientes signos o síntomas de CAE de moderada a severa intensidad bilateralmente: hiperemia conjuntival, quemosis conjuntival, párpado hinchado o lagrimeo. Los pacientes fueron permitidos a enrolarse con el resultado de RAST pendiente si tenían los signos típicos de inyección signos típicos y síntomas de CAE, para evitar perder cualquier paciente elegible.

El criterio primario para la evaluación de la eficacia fue la velocidad de respuesta, definida como la proporción de pacientes con excelente o buena eficacia global, por ej, distinguir el alivio completo de los síntomas de alergia ocular evaluados por el paciente en la visita de seguimiento (día 5 a 8), cuando se compara a la condición de base inmediatamente anterior a empezar el tratamiento. Las variables de eficacia secundaria incluyen la evaluación de la eficacia global por paciente y el investigador, signos y síntomas de CAE, y el número de días libres de síntomas.

Un total de 519 pacientes (ketotifeno= 172, vehículo= 173, levocabastina= 174) fueron aleatorizados al tratamiento. La eficacia fue evaluada en la población con intención de tratamiento (ITT) incluyendo 497 pacientes. El análisis del subgrupo ITT de 322 pacientes con un RAST positivo ( población RAST-positivo ITT) fue considerado la evaluación más válida de la eficacia del estudio de la droga así como la inclusión de pacientes RAST-negativos fue inevitable porque el resultado del estudio demoró unos días.

Por otro lado, pacientes RAST-negativo no hubieran sido aleatorizados y hubiesen sido considerados fallas de monitoreo. La eficacia fue analizada en profundidad en la población del pre-protocolo(PP) de 238 pacientes.

La Tabla 1-1 muestra la tasa de respuesta en la visita de seguimiento ( día 5 a 8) basado en la evaluación de la eficacia global por paciente y el investigador, para las poblaciones analizadas por eficacia.

Todos los resultados del estudio fueron a favor del Ketotifeno 0,025% solución gotas oftálmicas

Tabla 1-1 Estudio SH/DR 42000-97-2: Tasa de respuesta en la visita de seguimiento (día 5 a 8)

| Población                              | Tratamiento   | Evaluación del Paciente |          | Evaluación del Investigador |          |
|--|---------------|-------------------------|----------|-----------------------------|----------|
|  |               | Tasa de Respuesta (%)   | Valor P* | Tasa de Respuesta (%)       | Valor P* |
| Intencion de Tratamiento               | Ketotifeno    | 47.9                    |          | 50.3                        |          |
|  | Vehículo      | 39.4                    | 0.125    | 38.2                        | 0.024    |
|  | Levocabastina | 38.6                    | 0.089    | 41.0                        | 0.088    |
| RAST-Positivo Intencion de Tratamiento | Ketotifeno    | 49.5                    |          | 53.2                        |          |
|  | Vehículo      | 33.0                    | 0.015    | 32.1                        | 0.001    |
|  | Levocabastina | 41.1                    | 0.197    | 45.8                        | 0.235    |
| Pre-Protocolo                          | Ketotifeno    | 50.6                    |          | 56.5                        |          |
|  | Vehículo      | 35.9                    | 0.060    | 34.6                        | 0.005    |
|  | Levocabastina | 41.3                    | 0.225    | 46.7                        | 0.158    |

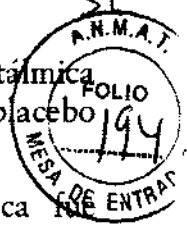
\* Respuesta del Ketotifeno comparada con la del vehículo o levocabastina.

Novartis Argentina S.A.  
 Tel: 4738 8000  
 Co-Directora Tel: 4738 18.575  
 Cte. de Asesoramiento Regulatorio  
 Abolucada

La duración media del tratamiento fue 23.6, 23.3 y 23.2 días con ketotifeno, vehículo placebo y levocabastina respectivamente. 4738

Durante el período de tratamiento, los pacientes que recibieron ketotifeno solución oftálmica tuvieron más días libres de síntomas en promedio que los pacientes con vehículo placebo ( $P=0.024$ ).

La tolerancia local y sistémica al ketotifeno fumarato 0.025% solución oftálmica comparable al placebo.



### Estudio: C01-KETO-011

Título: Evaluación de la eficacia y seguridad de ketotifeno fumarato 0.025% solución oftálmica comparado al vehículo placebo en una población pediátrica en el modelo de desafío con alérgeno de conjuntivitis alérgica seguida de un tratamiento monodosis y de cuatro semanas de duración.

El estudio C01-KETO-011 [60] evaluó la eficacia y seguridad de 0.025% ketotifeno colirio versus el vehículo placebo en pacientes pediátricos en 15 minutos (comienzo de acción) y en 8 horas (duración de la acción) después de la primera instilación de la medicación del ensayo. El objetivo secundario fue confirmar la duración de la acción 8 horas después de la última dosis siguiendo un período de tratamiento de dos veces al día durante cuatro semanas.

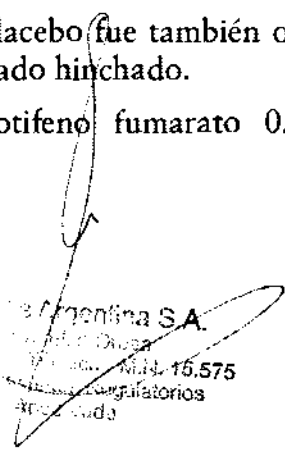
El estudio fue un modelo de desafío de conjuntivitis alérgica, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, controlado con placebo y con grupos paralelos, conducido en 133 sujetos pediátricos entre 8 y 16 años de edad. Sujetos calificados tuvieron un historial documentado de alergia a la caspa de mascotas, pelo de gato, o alérgenos ambientales seleccionados no actualmente en estación en los sitios de investigación a la hora del ensayo.

La evaluación de la eficacia primaria se basó en los puntajes de picazón ocular juzgados por el sujeto a los 3, 7 y 10 minutos postdesafío usando una escala ordinal de un rango 0 (sin picazón) a 4 (incapacitante con una necesidad irresistible de refregarse). Las evaluaciones de la eficacia secundaria fueron subjetivas de lagrimeo y párpado hinchado y las evaluaciones del investigador de chemosis, descarga de mucosa, e hiperemia compuesta de 3 vasos (conjuntival, ciliar, y episcleral) en 7, 10, and 15 minutos post desafío.

Con picazón ocular, escalas ordinales estandarizadas fueron usadas para cada una de estas evaluaciones. Ketotifeno mostró una eficacia clínicamente (diferencia entre-tratamiento de aproximadamente 1 punto) y estadísticamente ( $P<0.001$ ) significativa en la inhibición de la picazón ocular en 15 minutos y 8 horas después de una monodosis y en 8 horas después de cuatro semanas de tratamiento de dos veces por día. La inhibición de la picazón ocular fue similar en niños y adolescentes (8-11 vs 12-16 años, respectivamente) La hiperemia compuesta fue disminuída estadísticamente y significativamente en 15 minutos después de una monodosis ( $P\leq 0.002$ ). Esto fue retenido por al menos 8 horas después de regímenes monodosis y multidosis ( $P<0.05$ ).

La superioridad del Ketotifeno sobre el placebo fue también observada consistentemente para la inhibición de chemosis, lagrimeo y párpado hinchado.

La tolerancia local y sistémica al ketotifeno fumarato 0.025% solución oftálmica fue comparable al placebo.

  
 Laboratorios Argentinos S.A.  
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires, M.I. 15.575  
 Calle Corrientes 1550  
 Buenos Aires, Argentina

Estudio: C-08-97-003

Título: Ensayo de seguridad de seis semanas de Ketotifeno 0.025% solución oftálmica en voluntarios con salud ocular normal.

4738 ORIGINAL  
FOLIO 195  
MESA DE ENTRADA

El estudio C-08-97-003 [3] fue doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo y con grupos paralelos usando randomización 2:1.

El objetivo principal era evaluar la tolerancia ocular y la seguridad del Ketotifeno 0.025% colirio cuando se instila cuatro veces en un día por un período de seis semanas en adultos saludables, adolescentes y niños, (3 años de edad y más grandes). Vasodilatación ocular de rebote y picazón fueron evaluadas aproximadamente entre 24 a 48 horas después del tratamiento final.

La seguridad fue determinada desde exámenes oftalmológicos exhaustivos incluyendo biomicroscopía (lámpara de hendidura), signos y síntomas oculares, presión sanguínea, ritmo cardíaco y reportes de eventos adversos.

De 495 sujetos randomizados y analizados para seguridad, 330 fueron asignados a Ketotifeno y 165 para vehículo placebo. Estos números incluyen 61 chicos, (de 3 a 11 años de edad), 42 recibiendo Ketotifeno y 19 vehículo placebo.

No se reportaron muertes durante el estudio. Tres sujetos con Ketotifeno y tres con placebo experimentaron serios eventos adversos no relacionados al estudio. Los eventos adversos serios reportados por sujetos con Ketotifeno incluyeron dolor abdominal secundario a cálculos biliares, remoción quirúrgica de tumor de mama y cirugía artroscópica de rodilla. Los eventos adversos serios reportados por sujetos con placebo incluyeron colecistitis, infarto de miocardio y hospitalización por razones desconocidas.

El porcentaje de todos los pacientes reportaron al menos un evento adverso considerado casualmente relacionado a la medicación del estudio fue similar para el ketotifeno (19,7%) y vehículo placebo (16,4%). Los valores correspondientes para la población pediátrica fue 4,8% y 5,3%, respectivamente. En ambos grupos de tratamiento la quemazón/picazón, descarga, ojos secos, desorden de párpados, inyección, picazón, desorden del lagrimal y fotofobia, fueron los únicos eventos adversos considerados a estar relacionados o posiblemente relacionados a la medicación del estudio. Los sujetos pediátricos reportaron eventos adversos los cuales fueron síntomas típicos asociados al resfrío común, gripe o infecciones auditivas.

Vasodilatación ocular de rebote y picazón no fueron observados después de discontinuar el tratamiento con Ketotifeno.

No se observaron cambios clínicamente significativos en las exámenes oftalmológicos, incluyendo presión intraocular. No hubo cambios clínicamente significativos en los valores de base de la presión sanguínea o el ritmo cardíaco en ninguno de los grupos de tratamiento. Las diferencias entre los tratamientos no fueron ni clínicamente ni estadísticamente significante. Los resultados para sujetos pediátricos fueron comparables para toda la población del estudio.

A pesar de haber doblado la dosis diaria recomendada (cuatro veces en vez de dos veces al día) de Ketotifeno 0.025% solución oftálmica administrada durante seis semanas a sujetos sanos (incluyendo niños de 3 años de edad) con salud ocular normal, se demostró que la tolerancia local y sistémica fue comparable al placebo.

#### Datos de Seguridad Pre-clínica:

Los datos de seguridad preclínica no revelan un riesgo especial que se considere relevante en relación al uso de Zaditen SDU® colirio en seres humanos sobre la base de estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva [9]. La administración ocular repetida en

Novartis Argentina S.A.  
Cto. de Asuntos Regulatorios  
Aprobada

MCA

estudios en animales no mostraron efectos adversos.  
Toxicidad Reproductiva:

473 ORIGINAL  
R.N.M.A.T.  
FOLIO 196  
FECHA DE ENTRADA

Los estudios en animales con administración oral de dosis tóxicas de Ketotifeno (50 mg/kg/día) durante 10 semanas antes del apareamiento han demostrado disminución en la fertilidad. Los efectos en la fertilidad masculina y el desarrollo postnatal fueron observados a dosis suficientemente por encima del rango de dosis terapéutica en hombres, indicando poca relevancia en el uso clínico.[61] En la cría de ratas que recibieron Ketotifeno por vía oral desde el día 15 de embarazo al día 21 post parto en 50 mg/kg/día de un protocolo de tratamiento tóxico durante la maternidad, la incidencia de mortalidad postnatal fue incrementada, y el peso corporal ganado durante los primeros cuatro días post parto fue levemente disminuído[19].

## POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN-MODO DE ADMINISTRACIÓN

### Dosaje

Uso en adultos, adolescentes,

Instilar una gota en el saco conjuntival dos veces por día [1,2,20,21,37,49].

Uso en niños de 3 años en adelante: Instilar una gota en el saco conjuntival dos veces por día [1,2,20,21,37,49,60].

Seguridad y Eficacia en pacientes pediátricos debajo de los 3 años de edad no han sido establecidos [3].

### Ancianos:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes por encima de 65 años de edad.

### Trastornos Renales:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con trastornos renales.

### Trastornos Hepáticos:

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con trastornos hepáticos.

### Metodo of administración:

El contenido y el dispensador es estéril hasta que se rompe el cierre original. Para evitar la contaminación no se debe tocar ninguna superficie con la punta del frasco. La punta del frasco no debería entra en contacto con el ojo, ya que esto puede causar daño al ojo.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida al ketotifeno o a cualquiera de los componentes de la formulación.

## ADVERTENCIAS

No hay advertencias especiales para Zaditen/SDU®

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Baa Ormaiztegui  
Co-Directora Técnica Tel: 15.575  
Crd. de Asesoría Regulatorias  
Apoderada

## PRECAUCIONES

473

ORIGINAL

No hay precauciones especiales para Zaditen SDU®.



### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han reportado interacciones del uso oftálmico de Ketotifeno a dosis recomendadas.

### Mujeres con potencial procreación, embarazo, lactancia y fertilidad

#### Mujeres con potencial procreación

No hay recomendaciones especiales si usted está en período de potencial procreación

#### Embarazo:

No hay datos sobre el uso de ketotifeno colirio en mujeres embarazadas [57]. Niveles sistémicos después de la administración ocular son muchos más bajos que después del uso oral. [56] Si usted está embarazada, sus beneficios deberían ser comparados contra el riesgo en el feto.

#### Lactancia:

Aunque datos de animales después de la administración oral muestran excreción en la leche materna [27], es poco probable que la administración topica en humanos produzca cantidades detectables en leche materna [56]. Si usted está en período de lactancia Zaditen SDU® colirio puede ser usado cuando el riesgo-beneficio lo justifique.

#### Fertilidad:

No hay datos disponibles sobre el efecto del ketotifeno hidrógeno fumarato si usted está en período de fertilidad.

#### Efectos sobre la capacidad de conducir y uso de maquinarias

Los pacientes quienes experimenten visión borrosa o somnolencia (Ver sección de Reacciones Adversas) no deberían conducir ni operar máquinas.

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen tabulado de reacciones adversas de ensayos clínicos

Las reacciones adversas de ensayos clínicos (Tabla 2-1) son escuchados por el sistema MedDRA de clase orgánica. Dentro de cada sistema de clase de órganos, las reacciones adversas son rankeadas con la reacción más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden de seriedad decreciente. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuente ( $\geq 1/10$ ); frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras  $< 1/10000$ ).

Novartis Argentina S.A.  
Folio 197, Grupo  
Co-Directora Técnica - MIV 15.578  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

4738

ORIGINAL



**Tabla 2-1 Reacciones Adversas de ensayos clínicos.**

|  |
|--|
| <b>Desórdenes del Sistema Inmune</b><br>Hipersensibilidad Infrecuente.   |
| <b>Desórdenes del Sistema Nervioso</b><br>Dolor de cabeza infrecuente..  |
| <b>Desórdenes oculares</b><br>Frecuentes: Queratitis punctata, erosión corneal, irritación de los ojos, dolor en los ojos.,<br>Infrecuentes: Visión borrosa (durante instilación),ojos secos, desórden de los párpados,, conjuntivitis, fotofobia, hemorragia conjuntival. |
| <b>Desórdenes gastrointestinales</b><br>infrecuentes: Boca seca  |
| <b>Desórdenes de la piel y el tejido subcutáneo</b><br>Infrecuentes: Rash, eczema, urticaria   |
| <b>Desórdenes Generales y condiciones del sitio.</b><br>Infrecuentes: Somnolencia  |

### Reacciones Adversas de una experiencia post marketing (Frecuencia desconocida)

Las siguientes reacciones adversas han sido derivadas de una experiencia post-marketing con Zaditen SDU® colirio. Ya que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar confiablemente su frecuencia por lo tanto es categorizada como desconocida. [59].

#### Reacciones adversas oculares

Se han reportados casos post marketing de alergia localizada/ reacción de hipersensibilidad, incluyendo mayormente dermatitis por contacto, lagrimeo de los ojos y prurito en los párpados y edema [59]

Además, se han reportado reacciones de hipersensibilidad sistémica post-marketing incluyendo pero no limitando edema/hinchazón facial (en algunos casos asociados con la dermatitis por contacto) y exacerbación de condiciones alérgicas pre-existentes como el asma y eczema. [59].

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Los resultados clínicos no han demostrado signos ni síntomas graves tras la ingestión de hasta 20 mg de ketotifeno.[26].

La ingestión oral del contenido de un frasco de 5 ml sería equivalente a 1,25 mg de ketotifeno, que representa un 60% de la dosis oral diaria recomendada para un niño de 3 años.

Novartis Argentina S.A.  
Calle 11 de Julio 1000  
Co-ordinación Farmacológica - 15.578  
Cta. de Asuntos Regulatorios  
Asociada

4738 ORIGINAL



## INFORMACION PARA EL PACIENTE

Lea detenidamente todo este prospecto antes de comenzar el tratamiento con este medicamento

Conserve este prospecto. Es posible que necesite leerlo de nuevo.

Si tuviera más dudas, plantéese las al médico o al farmacéutico.

Este medicamento sólo se le ha recetado a usted. No se lo dé a ninguna otra persona. Puede resultarle perjudicial, incluso aunque tenga síntomas como los suyos.

Si cualquiera de las reacciones adversas fuera grave u observara que padece reacciones adversas que no se enumeran en este prospecto, póngase en contacto con el médico o farmacéutico.

## QUE ES ZADITEN SDU® Y PARA QUE SE USA?

Qué es Zaditen SDU® colirio?

Zaditen colirio Monodosis (SDU)

Zaditen SDU® 0.25 mg/mL, colirio, solución en frasco monodosis.

La sustancia activa de Zaditen SDU® colirio es ketotifeno hidrógeno fumarato.

Los otros ingredientes de Zaditen SDU® son glicerol (E422), Hidróxido de sodio (E524) y agua para inyecciones.

Para qué se usa Zaditen SDU® colirio?

Zaditen colirio contiene Ketotifeno hidrógeno fumarato, que es un agente antialérgico.

Zaditen colirio es usado para prevenir y tratar una condición ocular llamada conjuntivitis alérgica estacional que puede ser causada por alergia al polen (con síntomas como picazón, coloración y lagrimeo).

## COMO FUNCIONA ZADITEN SDU®?

Zaditen SDU® contrarresta la reacción alérgica bloqueando el efecto de la histamina, la sustancia producida por el cuerpo, la cual causa enrojecimiento, hinchazón, picazón de los ojos.

Antes de usar Zaditen SDU® colirio.

Siga todas las instrucciones de su médico cuidadosamente. Estas pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

## NO USE ZADITEN SDU®

Si usted es alérgico (hipersensible) al ketotifeno hidrógeno fumarato o a alguno de los otros

Novartis Argentina S.A.  
Farmacéutica  
Co-Directora Yacaré, M.D. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Aprobada

excipientes de Zaditen SDU® colirio listados al final de este prospecto.

4738 ORIGINAL

Si esto aplica a usted, dígame a su médico y no use Zaditen SDU® colirio.  
Si piensa que puede ser alérgico, consulte a su médico.



## INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Dígale a su médico o farmacéutico si usted está tomando o ha tomado recientemente otras medicaciones.

También recuerde aquellos que no fueron prescritos por un médico.

Si usted está usando otro colirio espere 5 minutos entre la aplicación de los dos productos.

Ancianos: (mayores de 65 años)

Zaditen SDU® colirio puede ser usado por personas mayores de 65 años.

Niños y adolescentes (3 años y mayores)

Zaditen SDU® colirio puede ser usado por niños de 3 años y mayores.

Embarazo y lactancia

Si usted está embarazada o si tiene planeado quedar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar el tratamiento con Zaditen SDU®.

Su médico discutirá con usted el riesgo potencial de usar Zaditen SDU® colirio durante el embarazo.

Puede usar Zaditen SDU® colirio durante la lactancia cuando el riesgo-beneficio lo justifique.

Efectos sobre la capacidad de conducir y uso de maquinarias.

Si usted experimenta visión borrosa o somnolencia después del uso de Zaditen SDU® colirio, espere hasta que los síntomas hayan desaparecido antes de conducir o usar maquinarias.

## COMO USAR ZADITEN SDU® COLIRIO

Siga las instrucciones del médico cuidadosamente. No exceda la dosis recomendada.

Cuándo y como usar

La dosis es una gota en cada ojo dos veces por día (mañana y tarde)

## COMO USAR ZADITEN SDU® COLIRIO



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3



Fig. 4

Novartis Argentina S.A.  
Ejec. 1001  
Calle 14 de Julio 15.575  
Gto. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada





Zaditen SDU® colirio

1. Lávese las manos.
2. Abra el blister y remueva la tira de los contendores monodosis.
3. Saque un frasco. (Fig.1)
4. Cierre el blister de manera segura doblando el borde.
5. Abra un frasco monodosis girando la punta. (Fig.2)
6. Incline la cabeza hacia atrás.
7. Bajar el párpado inferior con su dedo y sostenga el frasco gotero invertido sobre el ojo con la otra mano. (Fig.4)
8. Presione la base del frasco con su dedo índice para que una gota caiga en su ojo. Siempre evite tocar la punta del frasco.
9. Cierre el ojo y presione la punta del dedo contra la esquina interna del ojo por 1-2 minutos. Esto previene que la gota corra a través del lagrimal a la garganta. De esta forma, la mayor cantidad de la gota permanece en el ojo para aliviar el malestar. Un frasco contiene suficiente para los dos ojos. El frasco monodosis debe ser descartado luego de su uso.

Si usted siente que el efecto de Zaditen SDU® es muy fuerte o muy débil o si experimenta cualquier reacción no deseada, consulte a su médico o farmacéutico.

SI USTED USA MAS ZADITEN SDU ® DEL QUE DEBE

No debería preocuparse si más de una gota ingresa a su ojo.

Si usted olvida usar Zaditen SDU®.

Si usted olvida una dosis, utilícelo en cuanto lo recuerde y luego continúe normalmente. Por favor asegúrese de que la gota entre en el ojo.

#### POSIBLES EFECTOS ADVERSOS.

Zaditén SDU® puede tener algunos efectos adversos en algunas personas aunque no todos los presentan.

Algunos efectos adversos pueden ser serios:

Sangrado visible en la parte blanca del ojo (síntomas del sangrado conjuntival-puede afectar a menos de 1 de cada 100 pacientes).

Lesiones localizadas en la capa celular externa de la córnea o pérdida de la capa externa de la córnea, la membrana transparente que cubre la parte de color (iris) y la pupila del ojo.

(Síntoma de queratitis punctata y erosión corneal-puede afectar entre 1 a 10 de cada 100 pacientes.)

Si usted experimenta cualquiera de estos efectos adversos, infórmele a su médico

Novartis Argentina S.A.  
 Co-Directora  
 Gta. de Asuntos Regulatorios  
 Apodada

inmediatamente.

Efectos adversos que ocurren en los ojos:

Frecuentes: pueden afectar entre 1 a 10 cada 100 pacientes: Irritación ocular, dolor ocular,

Infrecuentes: pueden afectar a menos de 1 de cada 100 pacientes: visión borrosa temporalmente inmediatamente después de administrar gota en el ojo, ojos secos, desórdenes del párpado, secreción ocular con picazón, enrojecimiento e hinchazón (síntomas de conjuntivitis), dolor en los ojos o sensibilidad incrementada a la luz.

Otros efectos adversos-Inflamación de la piel alrededor de los ojos, hinchazón ocular, picazón severa y acumulación de fluido en el ojo.

## EFFECTOS ADVERSOS QUE OCURREN EN OTRAS PARTES DEL CUERPO

Infrecuentes- pueden afectar a menos de 1 de cada 100 pacientes: dolor de cabeza, mareos, excema, urticaria, boca seca, erupción, picazón (síntomas de reacciones alérgicas)

Otros efectos adversos-Hinchazón facial (a veces con inflamación); si usted tiene condiciones alérgicas como asma o desórdenes de la piel, Zaditén SDU® puede agravar su condición alérgica.

Si alguno de estos efectos adversos lo afectan severamente informe a su doctor.

Si usted advierte cualquier otro efecto adverso no mencionado en este prospecto, por favor informe a su doctor o farmacéutico.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

## PRESENTACIONES:

Envases 5, 20, 40, 60 monodosis con 0,4 ml.

## INSTRUCCIONES DE USO Y MANEJO:

Los frascos de monodosis deben ser descartados después de su uso.

Después de abrir un blister, cualquier frasco sin usar debe ser descartado después de cuatro semanas a menos que hayan sido conservados en la caja externa, siendo así se debería descartar después de 3 meses.

## CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente (15°C-25°C) en su envase original.

No utilizar el frasco gotero después de un mes de abierto.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Arg. S.A.  
Co-Directora Fed. Arg. M. 15.575  
Cte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

MCA

4738 ORIGINAL



Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

**ORIGINAL**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nro. 35.679  
Elaborado por Excelvision, Annonay, Francia.



**4738**

**NOVARTIS ARGENTINA S.A.**


Ramallo 1851 - C1429DUC Capital Federal

Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico

® Marca Registrada

CDS: 19/10/11

  
Novartis Argentina S.A.  
Farmacéutica  
Co-Directora General N.º 15.575  
Cie. de Asuntos Regulatorios  
Aprobada

MCA