



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

DISPOSICIÓN N° 8463

15 DIC 2011

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-013390-11-2 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., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto ZADITEN / KETOTIFENO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, KETOTIFENO 1 mg; JARABE KETOTIFENO 20 mg/100 cm³, 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 93 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.

A

GH



DISPOSICIÓN N° **8 4 6 3**

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 68 a 85, desglosando de fojas 68 a 73, para la Especialidad Medicinal denominada ZADITEN / KETOTIFENO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, KETOTIFENO 1 mg - JARABE KETOTIFENO 20 mg/100 cm³, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

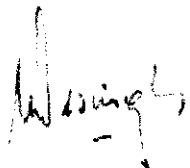
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 35.679 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

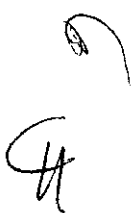
ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-013390-11-2

DISPOSICIÓN N° **8 4 6 3**

js

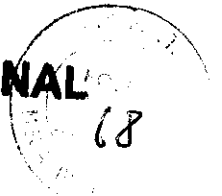

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO POR TRIPLICADO

Novartis

ORIGINAL



ZADITEN®
Ketotifeno
Comprimidos
Jarabe

Venta bajo receta

Fórmula Cualitativa

Cada comprimido contiene:

Ketotifeno.....1 mg
(como bifumarato 1,38 mg)
Excipientes: (Estearato de magnesio, Almidón de maíz, Lactosa).....c.s.

Cada 100 cm³ de jarabe contienen:

Ketotifeno.....20 mg
(como bifumarato 27,60 mg)
Excipientes: (Aroma de fresas, Propilparabeno, Metilparabeno, Acido cítrico, Fosfato de sodio, Alcohol etílico 2gr/100ml, Azúcar, Sorbitol 70%, Agua desmineralizada).....c.s.

Acción terapéutica

Agente profiláctico del asma. Antialérgico. Código ATC: S01GX08.

Indicaciones

Tratamiento preventivo del asma bronquial especialmente cuando está asociada a síntomas atópicos

ZADITEN® no es eficaz para suprimir las crisis de asma una vez establecidas.

Profilaxis y tratamiento de los trastornos alérgicos multisistema:

- Urticaria crónica.
- Dermatitis atópica.
- Rinitis y conjuntivitis alérgicas.

Características farmacológicas/Propiedades**Acción farmacológica**

El ketotifeno es un antiasmático no broncodilatador que inhibe los efectos de ciertas sustancias endógenas conocidas por ser mediadores inflamatorios, por lo que ejerce una actividad antialérgica.

Los experimentos de laboratorio han revelado las siguientes propiedades del ketotifeno que pueden contribuir a su actividad antiasmática:

- Inhibición de la liberación de mediadores alérgicos tales como la histamina y los leucotrienos.
- Supresión de la activación de los eosinófilos por las citoquinas recombinantes

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

humanas y supresión consiguiente de la entrada de eosinófilos en los locus inflamatorios. 69

- Inhibición de desarrollo de la hiperreactividad de las vías aéreas asociada a activación de las plaquetas por PAF (factor activador de las plaquetas) o causada por la activación neural a raíz de la administración de fármacos simpaticomiméticos o de la exposición a un alérgeno.

El ketotifeno es una sustancia antialérgica potente que posee propiedades bloqueadoras no competitivas de los receptores H₁ de la histamina. Por consiguiente, también se puede administrar en lugar de los antagonistas clásicos de los receptores H₁ de la histamina.

Farmacocinética

Absorción

Tras administración oral, la absorción del ZADITEN® es casi completa. La biodisponibilidad asciende a 50 % aprox. debido a un efecto de primer pasaje de alrededor del 50 % en el hígado. Las concentraciones plasmáticas máximas se obtienen al cabo de 2-4 horas.

Distribución

La unión a las proteínas es del 75 %.

Biotransformación

El metabolito principal en la orina es el ketotifeno-N-glucurónido prácticamente inactivo. La pauta metabólica en los niños es la misma que en los adultos, pero la depuración es más elevada en aquellos. Por lo tanto, los niños mayores de 3 años requieren la misma dosis diaria que los adultos. La ingesta de alimentos no influye sobre la biodisponibilidad de cualquiera de las formas farmacéuticas de ZADITEN®.

Eliminación

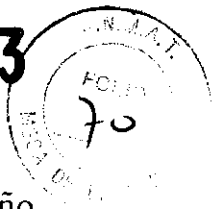
El ketotifeno se elimina bifásicamente con una corta vida media de 3-5 horas y una más larga de 21 horas. En la orina, alrededor del 1 % de la sustancia se excreta inalterada dentro de las 48 horas y el 60-70% en forma de metabolitos.

Datos de seguridad preclínicos

Toxicidad tras dosis únicas (aguda)

Los estudios de toxicidad tras dosis únicas (agudas) de ketotifeno en ratones, ratas y conejos mostraron valores orales de dosis letal intermedia (LD₅₀) por encima de 300 mg/kg de peso corporal y entre 5 y 20 mg/kg por vía intravenosa. Las reacciones adversas inducidas por la sobredosis fueron disnea y excitación motora seguidas de espasmos y somnolencia. Los signos tóxicos aparecían rápidamente y desaparecían al cabo de unas horas; no se observaron indicios de efectos acumulativos o retardados. Otros estudios exhibieron un valor LD₅₀ del ketotifeno en ratas de 161 mg/kg y demostraron que la toxicidad de Zaditen jarabe (LD₅₀ 31,1 ml/kg) se debía únicamente al excipiente sorbitol. Una dosis total diaria de 10 ml administrada a un niño que pese 30 kg sería equivalente a 0,33 ml/kg de Zaditen jarabe y a 0,07 mg/kg de ketotifeno base, lo cual indica un margen de seguridad suficientemente amplio.

No se observaron indicios de potencial sensibilizante cutáneo del ketotifeno en conejillos de Indias (cobayos) tras inyección intracutánea.



Mutagenicidad

Los estudios *in vitro* a la búsqueda de inducción de mutación génica en *Salmonella typhimurium*, de aberraciones cromosómicas en células de hámster chino V79 o de daño primario del ADN en cultivos de hepatocitos de rata no exhibieron potencial genotóxico alguno ni con el ketotifeno ni con sus metabolitos. No se observó actividad clastogénica *in vivo* (análisis citogenético de células de médula ósea en el hámster chino, ensayo de los micronúcleos de médula ósea en ratones). De la misma manera, no se observaron indicios de efectos mutágenos en las células germinales de ratones machos en el ensayo de letalidad dominante.

Carcinogenesis

En ratas tratadas continuamente en la dieta durante 24 meses, las dosis máximas toleradas de 71 mg/kg de ketotifeno al día no exhibieron potencial alguno de poder cancerígeno. En ratones tratados en la dieta con un máximo de 88 mg/kg de peso corporal durante 74 semanas no se observaron indicios de efectos tumorigenos.

Toxicidad en la reproducción

No se observó potencial embriotóxico o teratógeno del ketotifeno ni en ratas ni en conejos. En ratas machos tratadas durante 10 semanas (a saber, más de un ciclo espermatogénico completo) antes del acoplamiento, la fecundidad no se vio afectada con una dosis tolerada de 10 mg/kg al día.

El tratamiento con ketotifeno en dosis orales de hasta 50 mg/kg al día no afectó negativamente ni la fecundidad de las ratas machos ni el desarrollo prenatal, la gestación o el destete de la camada, si bien se observó una toxicidad no específica en las hembras grávidas en dosis de 10 mg/kg y superiores. De igual modo, tampoco se observó efecto negativo alguno del tratamiento en la fase perinatal. Debido a la toxicidad materna se documentó una ligera disminución en la supervivencia de las crías y en el aumento del peso durante los primeros días del desarrollo posnatal con la elevada dosis de 50 mg/kg al día.

Posología y modo de administración

Adultos

Un comprimido de ZADITEN® (1 mg), 2 veces al día (mañana y noche en el curso de las comidas). En pacientes susceptibles a la sedación, se recomendará un lento incremento de la dosis durante la primera semana de tratamiento, con una dosis inicial de medio comprimido, 2 veces al día o un comprimido solo por la noche, aumentando progresivamente hasta alcanzar la dosis terapéutica completa. En caso necesario, se puede aumentar la dosis diaria hasta 4 mg, p.ej. 2 comprimidos de ZADITEN® 2 veces por día. A la dosis más elevada cabe esperar un comienzo acelerado de la eficacia.

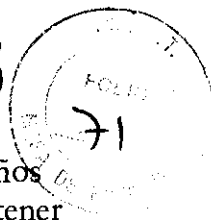
Niños

Niños desde los 6 meses hasta los 3 años de edad: 0,05 mg (0,25 ml de jarabe) por kg de peso corporal, 2 veces al día (mañana y noche). Ej: a un niño de 10 kg se le podrá administrar 2,5 ml (media cucharadita de té) de jarabe, mañana y noche.

Niños mayores de 3 años: 5 ml (1 cucharadita de té) de jarabe ó 1 comprimido, 2 veces al día, con el desayuno y la cena.

Uso en niños

8 4 6 3



Las observaciones clínicas reflejan los hallazgos farmacocinéticos e indican que los niños pueden necesitar una dosis mayor en mg/kg de peso corporal que los adultos para obtener resultados óptimos. Esta dosis más elevada se tolera tan bien como las dosis más bajas (véase también "Farmacocinética").

Ancianos:

La experiencia con Zaditen ha demostrado que no existen requerimientos especiales en pacientes de edad avanzada.

NOTA

En la profilaxis del asma bronquial pueden transcurrir varias semanas de tratamiento hasta alcanzar el efecto terapéutico completo. Por consiguiente, se recomienda que para los pacientes que no respondan adecuadamente en unas semanas, se mantenga el tratamiento con ZADITEN® durante 2 a 3 meses como mínimo.

Si es necesario interrumpir ZADITEN®, se hará progresivamente durante un período de 2 a 4 semanas. Los síntomas de asma pueden reaparecer.

Tratamiento broncodilatador concomitante: si se administran broncodilatadores junto con ZADITEN®, se puede reducir la frecuencia del uso de broncodilatadores.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fármaco o a alguno de los excipientes

Epilepsia o antecedentes de convulsiones (ver "PRECAUCIONES").

Advertencias

El jarabe contiene 2 % de alcohol etílico.

En pacientes diabéticos, el contenido de carbohidratos del jarabe (5 ml = 3 g de carbohidrato) deberá tomarse en consideración.

Como todos los fármacos ZADITEN® debe mantenerse fuera del alcance de los niños.

Precauciones

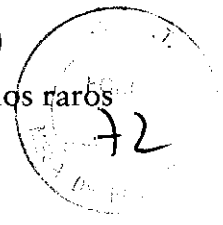
La administración de fármacos antiasmáticos, sintomáticos y profilácticos, no se deberá suprimir abruptamente al introducir un tratamiento con ZADITEN® a largo plazo. Ello se aplica especialmente a los corticosteroides sistémicos a causa de la posible existencia de insuficiencia corticosuprarrenal en pacientes dependientes de la administración de esteroides. En dichos casos, la recuperación de una respuesta normal hipofisopararrenal al stress puede durar hasta 1 año.

En raros casos se ha observado una reducción reversible del número de trombocitos en pacientes a los que se administraba el ZADITEN® junto con antidiabéticos orales. Por consiguiente, se llevarán a cabo recuentos de trombocitos en pacientes que toman antidiabéticos concomitantemente.

Se han reportado convulsiones durante el tratamiento con Zaditen. Dado que Zaditen puede disminuir el umbral convulsivo, está contraindicado en pacientes con antecedentes de epilepsia (ver "CONTRAINDICACIONES").

Los comprimidos de Zaditen® contienen lactosa. No se recomienda la administración de este medicamento a pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o absorción deficiente de glucosa o galactosa.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica M.N. 15.575
Gr. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



El jarabe contiene maltitol líquido. Los pacientes que padezcan trastornos hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Embarazo

Los estudios realizados en animales no demostraron que el ketotifeno produzca algún efecto indeseado durante el embarazo, ni durante o después del parto, aunque esta seguridad no ha sido establecida en el humano. ZADITEN® sólo se administrará a mujeres embarazadas o lactantes en caso de absoluta necesidad.

Lactancia

El ketotifeno se excreta en la leche de rata, se asume que esta droga también se excreta en leche humana, y por consiguiente las madres que reciben ZADITEN® no deberán amamantar a sus hijos.

Interacciones

El ZADITEN® puede potenciar los efectos de los depresores del SNC, antihistamínicos y alcohol.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y UTILIZAR MAQUINARIAS

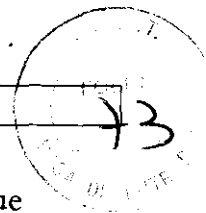
Durante los primeros días de tratamiento con Zaditen® es posible que el paciente no reaccione de la forma habitual, por lo que deberá ser cauteloso a la hora de conducir vehículos o de manejar máquinas.

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas (Tabla 1) están ordenadas bajo el título de frecuencia, las más frecuentes primero, utilizando la siguiente convención: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($\geq 1/10.000$) incluyendo reportes aislados.

Tabla 1

Infecciones Muy raras:	Cistitis
Trastorno del sistema Inmunitario Muy raros:	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, reacciones cutáneas severas
Trastornos metabólicos y nutricionales Raros:	Aumento de peso
Trastornos psiquiátricos Común:	Excitación, irritabilidad, insomnio, nerviosismo
Trastornos de la vista Muy raros:	Trastornos visuales, visión borrosa, diplopía.
Trastornos del sistema nervioso Muy raros: Raros:	Mareo. Sedación.
Trastornos gastrointestinales Muy raros:	Sequedad de boca.
Trastornos hepato biliares Muy raros:	Hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas.



Al principio del tratamiento puede haber sedación, sequedad de boca y mareos, aunque normalmente éstos desaparecen de forma espontánea al continuar con la medicación. Particularmente en los niños se han observado síntomas de estimulación del SNC tales como excitación, irritabilidad, insomnio y nerviosismo.

Observaciones desde la comercialización

Las notificaciones espontáneas han permitido identificar las reacciones que se detallan a continuación. Como tales reacciones adversas fueron comunicadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar su frecuencia con exactitud:

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones, somnolencia, cefalea.

Trastornos gastrointestinales: vómitos, náuseas.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, urticaria.

Sobredosificación

Síntomas: Los principales síntomas de sobredosificación aguda son: somnolencia o sedación grave; confusión y desorientación; taquicardia e hipotensión; especialmente en niños, hiperexcitabilidad o convulsiones; coma reversible.

Tratamiento: El tratamiento deberá ser sintomático. Si el fármaco se ha ingerido muy recientemente, se deberá considerar el vaciamiento del contenido gástrico. Puede ser beneficiosa la administración de carbón activado. Si fuera necesario, son recomendados el tratamiento sintomático y la vigilancia del sistema cardiovascular. En caso de presentarse excitación o convulsiones pueden ser dados barbitúricos de acción corta o benzodiazepinas.

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

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

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

Presentación

Frascos con 100 y 200 cm³ de jarabe

Envases con 20, 30, 60, 100 comprimidos.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 35.679

® Marca Registrada

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

Com. 395 modif. (24.03.98) Modif.Disp 3429 - Junio 2000, Amn 14_03_2006,
30/11/2010.

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