
ZADITEN® Colírio
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 alérgico 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 alérgico, respectivamente.

Oitenta e nove pacientes foram randomizados com medicação mascarada. O cetotifeno colírio 0,025% previniu o prurido ocular induzido pela exposição ao alérgico 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 os 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 sexos 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 repostas 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 oftálmica 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 única 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 oftálmica 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 colírio 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: oftalmológico, 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 órgão MedDRA. Em cada classe de órgão, 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, 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: Edilene A. Campos - CRF-SP nº 17625

Importado por:

Valeant Farmacêutica do Brasil Ltda.

R. Mário Junqueira da Silva, 736/766

Campinas - SP

CNPJ 61.186.136/0001-22

Indústria Brasileira

Uma empresa do grupo **Valeant Pharmaceuticals International, Inc.** - Canadá

Sac Valeant: 0800 16 6116

e-mail: sac@valeant.com

Fabricado por:

Excelvision – Annonay – França

Venda sob prescrição médica

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

Símbolo da reciclagem de papel.