ZADITEN®

Valeant Farmacêutica do Brasil Ltda

Comprimido

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

Xarope

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

Solução oral

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

ZADITEN®
fumarato de cetotifeno

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

VIA ORAL
Comprimidos:
USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 3 ANOS)

Solução oral (Gotas) e Xarope:
USO PEDIÁTRICO (ACIMA DE 6 MESES)

COMPOSIÇÃO
Cada comprimido contém: 1,38 mg de fumarato de cetotifeno, equivalente a 1,0 mg de cetotifeno.
Excipientes: estearato de magnésio, amido e lactose monoidratada.
Xarope – cada 5 mL contém: 1,38 mg de fumarato de cetotifeno, equivalente a 1,0 mg de cetotifeno.
Excipientes: aroma de morango, propilparabeno, metilparabeno, ácido cítrico, fosfato de sódio dibásico, solução de maltitol e água purificada.
Solução oral (Gotas) – cada mL contém: 1,375 mg de fumarato de cetotifeno, equivalente a 1,0 mg de cetotifeno.
Excipientes: propilparabeno, metilparabeno, ácido cítrico, fosfato de sódio dibásico, sorbitol e água purificada.
Cada mL de Zaditen® Solução oral (Gotas) contém 30 gotas.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Tratamento preventivo da asma brônquica, especialmente quando associadas com sintomas atópicos.
Zaditen® não é eficaz para suprimir crises de asma já estabelecidas. Zaditen® não é um substituto para o tratamento com corticosteroides (inalatórios ou sistêmicos), quando corticosteroides são indicados no tratamento da asma.
Prevenção e tratamento de distúrbios alérgicos multi-sistêmicos:
- urticária crônica;
- dermatite atópica;
- rinite alérgica e conjuntivite.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
O cetotifeno possui propriedades que o permitem ser profilático cronicamente na asma brônquica e eficaz no tratamento e prevenção de outras desordens alérgicas, como rinite alérgica, conjuntivite alérgica, alergia a alimentos e urticária. O cetotifeno oral 1 mg, duas vezes ao dia, é particularmente conveniente no controle de múltiplas alergias encontradas em pacientes com atopia.
O cetotifeno em dosagens de 1 a 4 mg tem sido eficaz no tratamento de rinite alérgica e rinite alérgica sazonal. Doses de 1 mg oral a cada 12 horas por 3 meses foram eficazes num estudo aberto com 26 pacientes com rinite alérgica devido a contaminantes industriais. O medicamento diminuiu significativamente a intensidade da rinite, obstrução nasal, coriza e tosse após 1 mês ($p < 0,001$). Dois e quatro miligramas de cetotifeno foram eficazes no tratamento de rinite alérgica sazonal em um estudo duplo-cego, controlado por placebo.
Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo demonstrou que o cetotifeno via oral foi eficaz no tratamento profilático da asma alérgica em crianças e adultos. O cetotifeno também mostrou eficácia na profilaxia contra diferentes tipos de asma intrínseca, asma extrínseca e asma noturna, com melhoras observadas após 12 semanas de tratamento.
O cetotifeno, 2 mg diários, administrado em comprimidos de liberação lenta foi significantemente mais eficaz que o placebo no controle da asma brônquica em 245 pacientes entre 6 e 51 anos de idade. Tal efeito positivo também foi observado em doses orais de 1 mg a cada 12 horas em um estudo duplo-cego, controlado por placebo, de seguimento de 12 meses, em 17 pacientes com asma brônquica. Foi observado efeito protetor do cetotifeno contra asma induzida pela ingestão de aspirina. Dois miligramas diários de cetotifeno foi tratamento profilático em asma induzida por aspirina em estudos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo. O mesmo efeito positivo foi descrito no tratamento dos sintomas asmáticos associados à febre do feno.
No controle e prevenção de bronquite alérgica, o cetotifeno, administrado de 0,02 a 0,03 mg/kg duas vezes ao dia, foi efetivo no controle da falta de ar em crianças e bebês. Mostrou-se também eficaz no controle da tosse e hipersecreção, além da falta de ar, em estudo aberto envolvendo 74 crianças durante 12 semanas. O tratamento com xarope foi considerado eficaz por pais e médicos em 84% dos casos. No tratamento da dermatite atópica e outras alergias alimentares, cetotifeno administrado cronicamente mostrou-se eficaz. Vinte pacientes entre 6 meses e 40 anos de idade com sensibilidade a alimentos manifestada por diversas condições, receberam cetotifeno 1 mg a cada 12 horas. Aos adultos o cetotifeno foi administrado na forma de comprimidos e às crianças na forma de xarope. O tratamento teve duração de 2 a 20 meses e cada paciente foi avaliado após ser submetido aos alimentos alérgenos. Durante o tratamento houve melhora significante dos diversos sintomas da dermatite atópica. Um estudo duplo cego controlado por placebo, envolvendo 26 pacientes, demonstrou ser o cetotifeno significativamente melhor que o placebo (7/13 dos pacientes protegidos comparado a 2/13 no grupo placebo) na prevenção de reações alérgicas alimentares. Treze pacientes receberam cetotifeno 2 mg diários e 13 foram submetidos ao mesmo tratamento com placebo. Os pacientes foram testados com um alimento alérgeno 12 horas após a dose. Um estudo comparativo entre cetotifeno e clemastina no tratamento de dermatite atópica entre 284 pacientes demonstrou eficácia superior do cetotifeno na redução do prurido e de outros sintomas dermatológicos. Na prevenção da urticária aguda e crônica o cetotifeno mostrou-se eficaz em doses de 3 a 12 mg diárias.

Referências Bibliográficas

1) LPCraps. Immunologic and therapeutic aspects of ketotifen. J Allergy Clin Immunol. 1985; 76 (2 Pt 2): 389-93
2) ADe La Torre. El ketotifeno en las rinopatias alergicas. Alergia 1985; 32: 31-36.
3) FHorak MHussarek. Controlled clinical trial of an oral anti-allergic agent. Praxis. 1977; 66: 1321-1324.

4) GCarpentiere, SMarino FCastello et-al. Effect of ketotifen on the time-course of methacholine-induced bronchoconstriction. Curr Ther Res 1989; 45: 1071-1076.
5) ARackham,CABrown, RKChandra et al. A Canadian multicenter study with Zaditen (ketotifen) in the treatment of bronchial asthma in children aged 5 to 17 years. J Allergy Clin Immunol 1989; 84:286-296.
6) VSpicak. Oral prophylaxis of bronchial asthma in children. Respiration1980; 39 (suppl 1): 18-19
7) PDorrow, WSchiess. Influence of ketotifen on the airway responsiveness in asthmatics. J Asthma 1984; 21: 81-88
8) JOWarner, SJGoldsworthy. Ketotifen in childhood allergic disease. Clin Allergy 1982; 12(suppl): 21-27
9) TCMedici PRadielovic JMorley. Ketotifen in the prophylaxis of extrinsic bronchial asthma: a multicenter controlled double-blind study with a modified-release formulation. Chest 1989; 96: 1252-1257.
10) WKPodleski TM ZelenakJL Schmidt. Long term trial of ketotifen in bronchial asthma. Ann Allergy 1984; 52: 406-410
11) BWuethrich. Protective effect of ketotifen and disodium cromoglycate against bronchoconstriction induced by aspirin, benzoic acid or tartrazine in intolerant asthmatics. Respiration 1979; 37: 224-227.
12) ASzczeklik GCzerniawska-Mysik MSerwonska et al Inhibition by ketotifen of idiosyncratic reactions to aspirin. Allergy 1980; 35: 421-424.
13) ASzczeklik GCzerniawska-Mysik MSerwonska et al. Inhibition of idiosyncratic reactions to aspirin by ketotifen. Respiration. 1980; 39(suppl 1): 24-25.
14) JCDelaney. The effect of ketotifen on aspirin-induced asthmatic reactions. Clin Allergy 1983; 13: 247-251.
15) MCarnimeo OResta MPFoschino-Barbaro et al. Protective effect of ketotifen against bronchoconstriction induced by ASA inhalation. Curr Ther Res 1981; 30: 807-811
16) DWheatley. Ketotifen in hay fever and allergic rhinitis. Practitioner1984; 228: (1393): 685-6
17) EZawisza JBlinowski. Zaditen (ketotifen) in the treatment of hay fever and vasomotor rhinitis. Otolaryngol Pol.1985; 39(5): 396-9.
18) AEl-Hefny. Treatment of wheezy infants and children with ketotifen. Pharmatherapeutica 1983; 3: 388-392.
19) PMolkhous CDupont. Keotitfen treatment of atopic dermatitis and other food allergy diseases. Allergy 1989; 44 (suppl 9): 117-123.
20) ALBoner CRichelli IAntolini et al. The efficacy of ketotifen in a controlled double-blind food challenge study in patients with food allergy. Ann Allergy 1986; 57: 61-64.
21) HYoshida MNimura HUeda SImaura SYamamoto S AKukita. Clinical evaluation of ketotifen on atopic dermatitis: a comparative multicenter double-blind study of ketotifen and clemastine. Ann Allergy 1989; 62(6): 507-512
22) SPMcClean EEArreaza MALett-Brown Lett-Brown et al. Refractory cholinergic urticaria successfully treated with ketotifen. J Allergy Clin Immunol 1989; 83: 738-741.
23) BMCzarnetzkiA. Double-blind cross-over study of the effect of ketotifen in urticaria pigmentosa. Dermatologica 1983; 166: 44-47.
24) DOHustonRBBresslerMKaliner et al. Prevention of mast-cell degranulation by ketotifen in patients with physical urticarias. Ann Intern Med 1986; 104: 507-510.
25) PPhanuphak. Double-blind, placebo-controlled study of ketotifen in chronic urticaria. Immunol Allerg Pract 1987; 9: 138-143
26) NCarnimeo OResta MPFoschino-Barbaro et al. Long-term treatment with oral ketotifen in bronchial asthma: short report. Curr Ther Res 1981; 30: 812-816

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Grupo farmacoterapêutico: outros anti-histamínicos para uso sistêmico, ATC código: R06AX17.

O cetotifeno é um fármaco antiasmático não-broncodilatador, que inibe os efeitos de certas substâncias endógenas conhecidas por serem mediadoras inflamatórias e, portanto, exerce atividade antialérgica. As experiências laboratoriais revelaram as seguintes propriedades do cetotifeno, que podem contribuir para sua atividade antiasmática:

- Inibição da liberação de mediadores alérgicos, como a histamina e os leucotrienos.
- Supressão da ativação dos eosinófilos pelas citocinas recombinantes humanas e consequente supressão da entrada de eosinófilos nos locais de inflamação.
- Inibição do desenvolvimento da hiperatividade das vias aéreas associada à ativação das plaquetas pelo FAP (Fator de Ativação de Plaquetas) ou causada pela ativação neural que se segue à administração de fármacos simpatomiméticos ou à exposição a um alérgeno.

O cetotifeno é uma substância antialérgica potente que possui propriedades bloqueadoras não competitivas dos receptores H1 da histamina. Portanto, também pode ser administrado em lugar dos antagonistas clássicos dos receptores H1 da histamina.

Farmacocinética

Absorção

Após administração oral, a absorção de Zaditen® é quase completa. A biodisponibilidade chega a aproximadamente 50% pelo efeito de primeira passagem de cerca de 50% no fígado. As concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 2 a 4 horas.

Distribuição

A ligação a proteínas é de 75%.

Biotransformação

O metabólito principal é o cetotifeno-N-glicuronídeo, praticamente inativo.

Eliminação

O cetotifeno é eliminado bifasicamente, com meia-vida curta de 3 a 5 horas e meia-vida mais longa de 21 horas. Cerca de 1% da substância é excretada inalterada na urina em até 48 horas e 60% a 70% como metabólitos.

Efeito da alimentação

A biodisponibilidade de qualquer das formas de Zaditen® (isto é, formulações de liberação imediata ou modificada) não é influenciada pela ingestão de alimentos. Portanto Zaditen® pode ser tomado com ou sem alimento. Entretanto um perfil suave da concentração plasmática pode ser observado quando administrado com refeições.

Populações especiais

Crianças
O padrão do metabolismo em crianças é o mesmo que em adultos, mas o *clearance* é maior em crianças. Crianças maiores de 3 anos de idade, portanto, requerem a mesma dose diária que adultos.

Insuficiência hepática
Não foram realizados estudos farmacocinéticos relevantes com Zaditen® em pacientes com insuficiência hepática. Uma vez que o cetotifeno é metabolizado pelo fígado, sua glucuronidação pode ser prejudicada na insuficiência hepática grave. O *clearance* do cetotifeno provavelmente será reduzido em pacientes com insuficiência hepática grave e a possibilidade de acúmulo do fármaco inalterado não pode ser excluída.

Insuficiência renal
Não foram realizados estudos farmacocinéticos relevantes com Zaditen® em pacientes com insuficiência renal. Entretanto, considerando que 60 – 70% da dose é excretada na urina como metabólitos, um aumento do risco de reações adversas devido ao acúmulo de metabólitos não pode ser excluído.

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

Dados de segurança pré-clínicos
Toxicidade aguda
Cetotifeno revelou toxicidade oral aguda moderada em animais.

Mutagenicidade
O cetotifeno e/ou seus metabólitos foram desprovidos de potencial genotóxico, quando investigados *in vitro* para indução da mutação do gene em *Salmonella typhimurium* para aberrações cromossômicas em células V79 de hamsters chineses ou para danos primários no DNA em culturas de hepatócitos de ratos. Não se observou atividade clastrogênica *in vivo* (análises citogenéticas de células de medula óssea em hamsters chineses, ensaios de micronúcleos de medula óssea em camundongos). Igualmente, não houve evidências de efeitos mutagênicos nas células germinativas de camundongos machos no teste de dominância letal.

Carcinogenicidade
Em ratos tratados continuamente por 24 meses, doses máximas toleradas de cetotifeno de 71 mg/kg/dia não revelaram potencial carcinogênico. Nenhuma evidência de tumor foi observada em camundongos tratados com um regime de dose de até de 88 mg/kg de peso corpóreo em um período de 74 semanas.

Toxicidade na reprodução
Não se observou potencial embriotóxico ou teratogênico de cetotifeno em ratos ou coelhos. Em ratos machos tratados por 10 semanas (i. e., mais do que um ciclo de espermatogênese completo) antes do acasalamento, a fertilidade não foi afetada com uma dose de 10 mg/kg/dia.
Tratamento em ratos machos com dose oral tóxica (50 mg/kg/dia) por 10 semanas antes do acasalamento resultou em diminuição da fertilidade. A fertilidade não foi prejudicada em doses relevantes para uso humano. A fertilidade de ratas, bem como o desenvolvimento pré-natal, gravidez e desmame da prole, não foram afetados pelo tratamento com cetotifeno em dose oral com níveis de até 50 mg/kg/dia, embora toxicidade não específica de fêmeas
grávidas tenham sido observadas na dose de 10 mg/kg e acima da mesma. Igualmente, não se encontrou nenhuma reação adversa do tratamento na fase perinatal. Por causa da toxicidade materna, houve decréscimo na sobrevivência dos filhotes e observou-se ganho de peso durante os primeiros dias de desenvolvimento pós-natal, com nível de dose alta de 50 mg/kg/dia.

4. CONTRAINDICAÇÕES
Hipersensibilidade conhecida ao cetotifeno ou a quaisquer excipientes (ver lista de excipientes).
Epilepsia ou história de convulsões (ver Advertências e Precauções).

Não há contraindicação relativa a faixas etárias.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES
Convulsões foram reportadas durante o tratamento com Zaditen®. Como Zaditen® pode diminuir o limiar da crise, o mesmo é contraindicado em pacientes com história de epilepsia (ver Contraindicações).
Quando for iniciado o tratamento em longo prazo com Zaditen®, os medicamentos antiasmáticos, profiláticos e sintomáticos já em uso não devem ser subitamente retirados. Isto se aplica especialmente a corticosteroides sistêmicos, pela possível existência de insuficiência adrenocortical nos pacientes esteroide-dependentes; em tais casos, a recuperação de uma resposta adreno-hipofisária normal ao estresse pode levar até um ano. Em raros casos de pacientes que recebiam Zaditen® concomitantemente com agentes antidiabéticos orais (biguanidas), observou-se queda reversível na contagem de trombócitos. Portanto, deve-se fazer contagens de trombócitos em pacientes sob tratamento concomitante com biguanidas.
O conteúdo de carboidratos no xarope (5 mL = 3 g de carboidratos) deve ser considerado em pacientes diabéticos. **Os comprimidos contém lactose**.
Esta medicação não é recomendada para pacientes com problemas hereditários raros de intolerância de galactose, deficiência severa da lactose ou da má absorção da glicose-galactose.
O xarope e a solução oral contém solução de maltitol. Os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância de frutose não devem tomar esta medicação.

Gravidez e lactação
Gravidez

Embora o cetotifeno não apresente efeito sobre a gravidez e sobre o desenvolvimento peri ou pós-natal em animais, nas doses toleradas por animais, não se estabeleceu sua segurança na gravidez humana. Zaditen® não deve ser administrado na gravidez, exceto se claramente necessário e se os benefícios superarem os potenciais riscos.
Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C, portanto este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Lactação
O cetotifeno é excretado no leite de ratas. Enquanto não há dados disponíveis em humano, é provável que esta droga também seja excretada no leite humano, e, portanto, as mães que recebem Zaditen® não devem amamentar.

Mulheres em idade fértil
Não há dados que suportam quaisquer recomendações especiais em mulheres em idade fértil.

Fertilidade
Não há dados disponíveis sobre o efeito de Zaditen® na fertilidade de seres humanos (para dados de animais ver "Dados de segurança pré-clínicos").

Efeitos na habilidade de dirigir veículos e, ou operar máquinas
Nos primeiros dias de tratamento com Zaditen®, as reações reflexas dos pacientes podem ser diminuídas e, portanto, é necessário ter cautela na condução de veículos ou operação de máquinas. Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Para Zaditen® Xarope e Solução oral (Gotas), por favor, considerar a advertência abaixo:
Atenção diabéticos: contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Interações observadas resultando em uso concomitante não recomendado

Agentes antidiabéticos orais
Em raros casos de pacientes que recebiam Zaditen® concomitantemente com agentes antidiabéticos orais (biguanidas), observou-se queda reversível na contagem de trombócitos. Portanto, deve-se fazer contagens de trombócitos em pacientes sob tratamento concomitante com biguanidas (ver "Advertências e Precauções").

Interações antecipadas a serem consideradas

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

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

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas
Comprimido: branco a levemente amarelado, circular e sulcado de um lado.
Solução oral: líquido límpido, incolor a levemente amarelado sabor e odor característicos.
Xarope: líquido límpido, incolor a levemente amarelo; aroma de morango.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

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

Uso em crianças
As observações clínicas refletem os achados farmacocinéticos e indicam que as crianças podem requerer uma posologia semelhante aos adultos, a fim de obter melhores resultados (ver "Farmacocinética").

Crianças de 6 meses a 3 anos
Solução oral (Gotas)
Cada mL de Zaditen® Solução oral (Gotas) contém 30 gotas.
0,05 mg (= 1,5 gota da solução oral) por quilo de peso corporal, duas vezes ao dia (pela manhã e à noite).

Exemplo: uma criança que pesa 10 kg deve receber 15 gotas pela manhã e 15 gotas à noite.

Xarope
0,05 mg (= 0,25 mL de xarope) por quilo de peso corporal, duas vezes ao dia (pela manhã e à noite).
Exemplo: uma criança que pesa 10 kg deve receber 2,5 mL (copo dosador) de Zaditen® xarope pela manhã e à noite.

Crianças acima de 3 anos e adolescentes
5 mL (copo dosador) de xarope ou 1 comprimido duas vezes ao dia (tomado pela manhã e à noite, com as refeições). (ver "Farmacocinética").

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

Uso em idosos (65 anos ou mais)
Não há evidência para sugerir que a dose necessita ser ajustada em pacientes idosos.

Orientação de eficácia
Na prevenção da asma brônquica, podem transcorrer várias semanas de tratamento para atingir-se efeito terapêutico completo. Recomenda-se, portanto, também que os pacientes que não respondem adequadamente dentro de algumas semanas sejam mantidos em tratamento com Zaditen® durante 2 a 3 meses no mínimo.
Tratamento broncodilatador simultâneo: quando são usados broncodilatadores simultaneamente com Zaditen®, a frequência de uso do broncodilatador pode ser reduzida.
Se for necessário interromper o tratamento com Zaditen®, isto deverá ser feito gradualmente durante um período de 2 a 4 semanas. Os sintomas da asma podem reaparecer.

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

9. REAÇÕES ADVERSAS
As reações adversas de estudos clínicos (Tabela 1) são listadas pela classe de sistema de órgão MedDRA. Em cada classe de sistema de órgão, as reações adversas a medicamento foram classificadas por frequência, com o mais frequente primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são classificadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria de frequência correspondente a cada reação adversa a medicamento é baseada na seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (≥ 1/10); comum (≥ 1/100, < 1/10); incomum (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000) muito raro (< 1/10.000).

Tabela 1 Reações adversas a medicamentos em estudos clínicos

Infecções e Infestações	
Incomum:	Cistite
Distúrbios do Sistema Imunológico	
Muito raro:	Eritema multiforme, Síndrome de *Stevens-Johnson*, reações de pele graves
Distúrbios Nutricionais e de Metabolismo	
Raro:	Aumento de peso
Distúrbios Psiquiátricos**	
Comum:	Agitação, irritabilidade, insônia, nervosismo
Distúrbios do Sistema Nervoso	
Incomum:	Tontura*
Raro:	Sedação*
Distúrbios Gastrintestinais	
Incomum:	Boca seca*
Distúrbios Hepato-biliares	
Muito raro:	Hepatite, enzimas hepáticas aumentadas

*Podem ocorrer, no início do tratamento, sedação, boca seca e tontura, que normalmente desaparecem espontaneamente com a continuação do tratamento.
**Foram observados sintomas de estímulo do SNC, tais como: excitação, irritabilidade, insônia e nervosismo, particularmente em crianças.
Reações adversas a medicamento de relatos espontâneos e casos de literatura (frequência desconhecida)
As reações adversas a medicamento a seguir são derivadas de experiência pós-comercialização com Zaditen® através de relatos de caso espontâneos e casos de literatura. Como estas reações foram relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, não é possível estimar sua frequência, a qual é, portanto, categorizada como desconhecida. Reações adversas a medicamento são listadas de acordo com a classe de sistema de órgão MedDRA. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são classificadas em ordem decrescente de gravidade:

Distúrbios do sistema nervoso: convulsão, sonolência, dor de cabeça.
Distúrbios gastrointestinais: vômito, náusea, diarreia.
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo: *rash*, urticária.

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

10. SUPERDOSE
Sinais e sintomas
Os sintomas principais de superdose aguda incluem: sonolência até sedação grave; confusão e desorientação; taquicardia e hipotensão; especialmente em crianças, hiperexcitabilidade ou convulsões; coma reversível.
Tratamento
O tratamento deve ser sintomático. Na presença de excitação ou convulsões, barbitúricos de ação curta ou benzodiazepínicos podem ser administrados. A monitorização do sistema cardiovascular é recomendada. Se o medicamento tiver sido administrado recentemente, deve-se considerar o esvaziamento do estômago. Pode ser benéfica
a administração de carvão ativado.

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

MS - 1.0575.0009
Resp . Técnica: Dra. Andreia Marini
CRF-SP nº 46.444

Registrado Por: **Valeant Farmacêutica do Brasil Ltda**.
Alameda Capovilla, 109 - Indaiatuba – SP
CNPJ 61.186.136/0001-22
Indústria Brasileira
Uma empresa do grupo
Valeant Pharmaceuticals International, Inc. - Canadá

Fabricado por:
Novartis Biociências S.A., Taboão da Serra, SP
SAC VALEANT: 0800 16 6116
e-mail: **sac@valeant.com**

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

VA093/A_prof
23324800

VALEANT

Produto: ZADITEN (*Comprimido, Xarope, solução oral e Colírio*)
Processo de origem: 25351.465081/2012-89

ANEXO B

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens da bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
30/06/2014	NA	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Artigos 16 da RDC 47/09, assim como, ao Artigo 1° da RDC 60/12	VPS	1,38 MG CT BL AL PLAS TRANS X 20 0,276 MG/ML XPE CT FR VD AMB X 120 ML 1,375 MG/ML SOL OR CT FR VD AMB X 30 ML 0,345 MG/ML SOL OF CT FR GOT PLAS OPC X 5 ML

NA = Não aplicável.