

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KETOTIFEN WZF, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki zawiera 1 mg ketotifenu (*Ketotifenum*) w postaci ketotifenu wodorofumaranu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki białe lub lekko kremowe, ze ściętymi krawędziami, okrągłe, płaskie, z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie astmie oskrzelowej.

Objawowe leczenie chorób alergicznych: alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i alergicznego zapalenia spojówek.

Uwaga: Produkt nie jest skuteczny w leczeniu ostrej reakcji alergicznej oraz w przerywaniu napadów duszności w przebiegu astmy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

1 tabletki (1 mg) dwa razy na dobę, co 12 godzin, rano i wieczorem, podczas posiłku.

U pacjentów wrażliwych na działanie sedatywne ketotifenu, zaleca się powolne zwiększanie dawki przez pierwszy tydzień leczenia, rozpoczynając od pół tabletki (0,5 mg ketotifenu) dwa razy na dobę, a następnie zwiększając dawkę aż do osiągnięcia pełnej dawki leczniczej.

W razie konieczności dawkę dobową można zwiększyć do 4 mg, tj. 2 mg ketotifenu dwa razy na dobę. Po podaniu wyższej dawki można oczekiwać szybszego wystąpienia działania leku.

Dzieci w wieku powyżej 3 lat

1 tabletki (1 mg) dwa razy na dobę, co 12 godzin, rano i wieczorem, podczas posiłku.

U dzieci zaleca się stosowanie ketotifenu w postaci syropu.

Zarówno obserwacje kliniczne, jak i wyniki badań farmakokinetycznych wskazują, że w leczeniu dzieci w celu uzyskania optymalnego działania może okazać się konieczne zastosowanie większych dawek ketotifenu w miligramach na kilogram masy ciała niż u dorosłych. Większa dawka jest równie dobrze tolerowana, jak mniejsza dawka.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Zaburzenia czynności nerek

Nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, dlatego brak zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, dlatego brak zaleceń dotyczących dawkowania w tej grupie pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zalecenia ogólne

W celu osiągnięcia pełnego działania terapeutycznego w zapobieganiu astmie oskrzelowej może być konieczne leczenie trwające kilka tygodni. Ketotifen WZF należy odstawiać stopniowo przez okres 2 do 4 tygodni ze względu na możliwość nawrotu objawów astmy.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ketotifen lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Padaczka.

Stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Karmienie piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ketotifen WZF nie jest skuteczny w zapobieganiu lub przerywaniu ostrego napadu astmy.

W zapobieganiu astmie oskrzelowej osiągnięcie pełnego działania terapeutycznego może wymagać leczenia trwającego kilka tygodni. Dlatego, jeżeli pożądana reakcja na lek nie występuje po kilku tygodniach, to zaleca się kontynuowanie leczenia produktem Ketotifen WZF przez minimum 2 do 3 miesięcy.

W przypadku jednoczesnego stosowania leków rozszerzających oskrzela i produktu Ketotifen WZF, częstość przyjmowania leków rozszerzających oskrzela może być zmniejszona.

W razie konieczności odstawienia produktu Ketotifen WZF, należy robić to stopniowo, przez okres 2 do 4 tygodni. Należy liczyć się z nawrotem objawów astmy.

W początkowym okresie leczenia produktem Ketotifen WZF nie należy nagle przerywać podawania dotychczas stosowanych produktów przeciwastmatycznych, szczególnie kortykosteroidów, ze względu na możliwość występowania niewydolności nadnerczy. Powrót do normy czynności osi przysadka – nadnercza może trwać do roku, dlatego zaleca się, aby w pierwszych tygodniach stosowania leku utrzymywać poprzednie leczenie farmakologiczne i odstawiać je stopniowo przez dłuższy czas.

U pacjentów przyjmujących jednocześnie ketotifen i doustne leki przeciwcukrzycowe (pochodne biguanidu) może wystąpić trombocytopenia. Dlatego nie należy stosować jednocześnie leków przeciwcukrzycowych i ketotifenu.

W rzadkich przypadkach donoszono o wystąpieniu drgawek podczas leczenia ketotifenem. Ponieważ ketotifen może obniżać próg drgawkowy, należy ostrożnie stosować go u pacjentów z padaczką w wywiadzie.

Długotrwałe stosowanie ketotifenu może hamować odczyny skórne na alergen, dlatego należy go odstać na 10-14 dni przed zamierzonym wykonaniem tych testów.

W przypadku spowolnienia reakcji u pacjenta, prawdopodobnie z powodu uspokajającego działania produktu, należy zmniejszyć dawkowanie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ketotifen może nasilać działanie leków hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego, leków przeciwhistaminowych, przeciwzakrzepowych i alkoholu.

Nie należy stosować doustnych leków przeciwcukrzycowych jednocześnie ketotifenem (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Ketotifen nasila działanie leków rozszerzających oskrzela, dlatego należy zmniejszyć częstość stosowania tych leków podczas przyjmowania ketotifenu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Brak danych dotyczących specjalnych zaleceń u kobiet w wieku rozrodczym.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu ketotifenu na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

Ciąża

Ketotifen podawany w dawkach tolerowanych przez samice zwierząt nie wywierał wpływu na ciążę oraz około- i pourodzeniowy rozwój potomstwa. Bezpieczeństwo stosowania ketotifenu u kobiet w ciąży nie zostało ustalone, ponieważ nie przeprowadzono odpowiednio liczebnych, dobrze kontrolowanych obserwacji.

Ketotifen może być stosowany w okresie ciąży tylko w razie bezwzględnej konieczności.

Karmienie piersią

Ketotifen przenika do mleka samic szczura. Zakłada się, że ketotifen przenika także do mleka kobiecego, dlatego kobiety przyjmujące ketotifen nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas pierwszych kilku dni stosowania ketotifenu, lek może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn i dlatego należy ostrzec pacjentów, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn do czasu poznania indywidualnej reakcji na lek.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane z badań klinicznych, doniesień spontanicznych i z literatury są przedstawione w wykazie klasyfikacji układów i narządów MedDRA. W obrębie każdego układu i narządu działania niepożądane są klasyfikowane według częstości występowania zgodnie z terminologią zalecaną przez MedDRA. Ponieważ reakcje niepożądane w doniesieniach spontanicznych i literaturze są zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieznanym wielkości, nie można dokonać wiarygodnej oceny częstości występowania, dlatego ich częstość podaje się jako nieznaną.

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania (patrz Tabela 1), która jest określona następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często:	zapalenie pęcherza moczowego
Zaburzenia układu immunologicznego	

Bardzo rzadko:	rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, ciężkie reakcje skórne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Rzadko:	zwiększenie masy ciała
Zaburzenia psychiczne**	
Często:	pobudzenie psychoruchowe, drażliwość, bezsenność, nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	
Niezbyt często:	zawroty głowy*
Rzadko:	uspokojenie*
Bardzo rzadko:	drgawki
Nieznana:	senność, ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	
Niezbyt często:	suchość błony śluzowej jamy ustnej*
Nieznana:	wymioty, nudności, biegunka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Bardzo rzadko:	zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Nieznana:	wysypka, pokrzywka

*Uspokojenie, suchość błony śluzowej jamy ustnej i zawroty głowy mogą wystąpić na początku leczenia, ale zazwyczaj ustępują samoistnie podczas dalszego leczenia.

**Objawy pobudzenia OUN, takie jak pobudzenie psychoruchowe, drażliwość, bezsenność i nerwowość obserwowano zwłaszcza u dzieci.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Do głównych objawów ostrego przedawkowania należą: senność do nadmiernego uspokojenia; zawroty głowy, splątanie i dezorientacja; tachykardia i niedociśnienie tętnicze; nadpobudliwość lub drgawki – zwłaszcza u dzieci; przemijająca śpiączka.

Leczenie przedawkowania

Należy zastosować leczenie objawowe. Jeżeli od momentu zażycia produktu nie upłynęło więcej niż godzina, można rozważyć wykonanie płukania żołądka. Korzystne może być podanie węgla aktywnego.

Jeśli konieczne, należy zastosować leczenie objawowe i monitorować czynności układu krążenia.

W przypadku wystąpienia pobudzenia psychoruchowego lub drgawek można podać krótko działające barbiturany lub benzodiazepiny.

Ketotifen nie może być usuwany podczas dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego, kod ATC: R06AX17

Ketotifen jest lekiem przeciwastmatycznym nie rozszerzającym oskrzeli, który hamuje działanie pewnych substancji endogennych, będących mediatorami reakcji zapalnej i przez to wywiera działanie przeciwalergiczne.

W badaniach laboratoryjnych ustalono wiele właściwości ketotifenu, które mogą przyczyniać się do jego działania przeciwastmatycznego:

- hamowanie uwalniania mediatorów alergicznych, takich jak histamina i leukotrieny;
- zahamowanie aktywacji granulocytów kwasochłonnych przez ludzkie rekombinowane cytokiny i w konsekwencji hamowanie ich napływu do miejsca zapalenia;
- hamowanie rozwoju nadreaktywności dróg oddechowych, związanej z aktywacją płytek krwi przez PAF (czynnik pobudzający płytki krwi) lub wywołanej pobudzeniem układu nerwowego w następstwie stosowania leków sympatykomimetycznych albo narażenia na alergen.

Ketotifen jest substancją o silnym działaniu przeciwalergicznym, posiadającą właściwości niekompetycyjnego blokowania receptorów histaminowych H₁, dlatego może być stosowany zamiast klasycznych antagonistów receptorów histaminowych H₁.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ketotifen wchłania się prawie całkowicie z przewodu pokarmowego. 50% dawki ketotifenu podlega procesowi pierwszego przejścia, co powoduje, że jego biodostępność wynosi około 50%. Maksymalne stężenie w surowicy występuje w ciągu 2-4 godziny po podaniu.

Dystrybucja

Ketotifen wiąże się z białkami w 75%.

Metabolizm

Głównym metabolitem jest praktycznie nieczynny N-glukuronian ketotifenu.

Eliminacja

Proces eliminacji ketotifenu jest dwufazowy, z krótkim okresem półtrwania I fazy, wynoszącym 3-5 godzin i dłuższym II fazy – 21 godzin. Około 1% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej w moczu w ciągu 48 godzin od podania produktu, 60%-70% dawki jest wydalane w postaci metabolitów.

Wpływ przyjmowania pokarmów

Przyjmowanie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną ketotifenu.

Dzieci i młodzież

Metabolizm ketotifenu u dzieci jest taki sam jak u dorosłych, ale klirens całkowity jest większy u dzieci, dlatego u dzieci w wieku powyżej 3 lat może być konieczne zastosowanie dawek dobowych takich samych jak u dorosłych.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących farmakokinetyki ketotifenu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Brak danych dotyczących farmakokinetyki ketotifenu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

W badaniach toksyczności ostrej przeprowadzonych na myszach, szczurach i królikach, wykazano, że wartość LD₅₀ ketotifenu podawanego doustnie wynosiła powyżej 300 mg/kg masy ciała, a LD₅₀ ketotifenu podawanego dożylnie wynosiła od 5 do 20 mg/kg masy ciała. Po przedawkowaniu leku wystąpiły takie działania niepożądane, jak duszność i pobudzenie ruchowe, po których nastąpiły skurcze i senność. Objawy toksyczności wystąpiły nagle i ustąpiły w ciągu kilku godzin. Nie zaobserwowano objawów działań skumulowanych lub opóźnionych. Inne badania wykazały, że wartość LD₅₀ ketotifenu podawanego doustnie szczurom wynosiła 161 mg/kg. Śródskórne iniekcje ketotifenu u świnek morskich nie wywołały nadwrażliwości skórnej.

Mutagenność

W badaniach *in vitro* obejmujących test mutacji punktowych u bakterii *Salmonella typhimurium*, test aberracji chromosomowych w komórkach V79 chomika chińskiego i test uszkodzenia DNA w hodowli hepatocytów szczura, wykazano, że ketotifen i (lub) jego metabolity nie powodowały działania genotoksycznego. Nie zaobserwowano aktywności klastogennej *in vivo* (analiza cytogenetyczna komórek szpiku kostnego u chomika chińskiego, test mikrojąderkowy w komórkach szpiku kostnego u myszy). Podobnie, nie wykazano działania mutagennego w teście dominującej letalności u samców myszy.

Rakotwórczość

U szczurów, którym podawano w pożywieniu ketotifen w maksymalnej tolerowanej dawce (71 mg/kg na dobę) przez 24 miesiące, nie stwierdzono działania rakotwórczego.

U myszy, którym podawano w pożywieniu ketotifen w dawkach do 88 mg/kg masy ciała przez 74 tygodnie, nie wykazano działania nowotworowego.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach na szczurach i królikach nie wykazano działania embriotoksycznego ani teratogennego ketotifenu. Podawanie ketotifenu w dawce 10 mg/kg na dobę samcom szczurów przez 10 tygodni (tj. dłużej niż trwa pełny cykl spermatogenezy) nie wpłynęło na ich płodność.

Doustne podawanie ketotifenu w dawkach do 50 mg/kg/dobę samicom szczurów, nie wpływało niekorzystnie na ich płodność, jak również na rozwój prenatalny, przebieg ciąży oraz potomstwo odstawione od matki, chociaż zaobserwowano nieswoiste działanie toksyczne leku w dawkach 10 mg/kg i większych u ciężarnych samic. Ponadto nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych w okresie okołoporodowym. U potomstwa samic, którym podawano w okresie ciąży duże dawki leku (50 mg/kg na dobę), w pierwszych dniach po urodzeniu wykazano niewielkie zmniejszenie przeżywalności i przyrostu masy ciała, spowodowane toksycznym działaniem leku na matkę.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Magnezu stearynian
Skrobia kukurydziana
Wapnia wodorofosforan

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Warszawskie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Karolkowa 22/24; 01-207 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1041

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.05.1990 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.09.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

05.04.2019 r.

*ChPL zgodne z Decyzją Prezesa URPLW MiPB nr UR/ZD/0624/19
i Zawiadomieniem nr UR.DZL.ZLN.4020.06248.2018.DJ.3 z dn. 05.04.2019 r.*