CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

KETOTIFEN WZF, 1 mg/5 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml syropu zawiera 1 mg *Ketotifenum* (ketotifenu) w postaci ketotifenu wodorofumaranu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: propylu parahydroksybenzoesan (E 216), metylu parahydroksybenzoesan (E 218), sacharoza, sorbitol (E 420) i sód.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

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
Do opakowania dołączona jest miarka o całkowitej pojemności 10 ml z podziałką umożliwiającą odmierzenie 2,5 ml, 5 ml, 10 ml leku.

5 ml syropu zawiera 1 mg ketotifenu.

Dorośli:
5 ml syropu (1 mg ketotifenu) 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 2,5 ml syropu (0,5 mg ketotifenu) dwa razy na dobę, a następnie zwiększając dawkę aż do osiągnięcia pełnej dawki leczniczej.
W razie konieczności można zwiększyć dawkę do 10 ml syropu (2 mg ketotifenu) dwa razy na dobę.
U dorosłych zaleca się podawanie ketotifenu w postaci tabletek.

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji dawkowania.

Dzieci i młodzież
Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat:
0,05 mg ketotifenu (0,25 ml syropu) na kilogram masy ciała dwa razy na dobę, co 12 godzin, rano i wieczorem, podczas posiłku.

Dzieci w wieku powyżej 3 lat:
5 ml syropu (1 mg ketotifenu) dwa razy na dobę, co 12 godzin, rano i wieczorem, podczas posiłku.

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 w miligramach na kilogram masy ciała niż u dorosłych. Większa dawka jest równie dobrze tolerowana, jak mniejsza dawka.

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 substancję czynną 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 ketotifen jednocześnie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (pochodnymi biguanidu) może wystąpić trombocytopenia. Dlatego nie należy stosować jednocześnie leków przeciwcukrzycowych i produktu Ketotifen WZF.

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

Długotrwałe stosowanie ketotifenu może hamować odczyny skórne na alergeny, dlatego należy go odstawić na 10-14 dni przed planowanym wykonaniem tych testów.

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

Produkt Ketotifen WZF zawiera środki konserwujące - estry kwasu parahydroksybenzoesowego (propylu parahydroksybenzoesan (E 216) i metylu parahydroksybenzoesan (E 218)), które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego) i wyjątkowo skurcz oskrzeli.

Produkt zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego. Lek może wpływać szkodliwie na zęby.

Produkt zawiera 1750 mg sorbitolu (E 420) w 5 ml syropu. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.
U dzieci (o masie ciała poniżej 25 kg, dla których dawka sorbitolu przyjęta z produktem Ketotifen WZF przekracza 140 mg/kg mc. na dobę) sorbitol może powodować dyskomfort ze strony układu pokarmowego i może mieć łagodne działanie przeczyszczające.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 20 ml syropu, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu".

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 z 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. Nie wiadomo w jakich ilościach przenika do mleka kobiecego, dlatego kobiety przyjmujące ketotifen nie powinny karmić piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Podczas pierwszych kilku dni stosowania ketotifenu, lek może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 nieznanej wielkości, nie można dokonać wiarygodnej oceny częstości występowania, dlatego ich częstość podaje się jako nieznana.
Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania (patrz Tabela 1), która jest określona następująco: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), nieznana (częstość 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 H_1, dlatego może być stosowany zamiast klasycznych antagonistów receptorów histaminowych H_1.

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 godzin 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 pokarmów 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 LD_{50} ketotifenu podawanego doustnie wynosiła powyżej 300 mg/kg masy ciała, a LD_{50} 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 LD_{50} ketotifenu podawanego doustnie szczurom wynosiła 161 mg/kg. Całkowita dawka dobowa 10 ml podana dziecku o masie ciała 30 kg, jest równoważna 0,33 ml/kg syropu Ketotifenu WZF i dawce 0,07 mg/kg samego ketotifenu, co świadczy o dużym marginesie bezpieczeństwa.
U świnek morskich, śródskórne wstrzyknięcie ketotifenu 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 mc. 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 mc. 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 mc. 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 mc. 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

Esencja truskawkowa
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Kwas cytrynowy jednowodny
Disodu fosforan dwunastowodny
Sacharoza
Sorbitol (E 420)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie występują niezgodności fizyczne i chemiczne.

6.3 Okres ważności

3 lata
Okres ważności produktu po pierwszym otwarciu butelki wynosi 12 tygodni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z brązowego PET zamknięta zakrętką z polietylenu (HDPE) z nasadzoną miarką z polipropylenu (PP), w tekturowym pudełku.

1 butelka po 100 ml

Miarka o całkowitej pojemności 10 ml umożliwia odmierzenie 2,5 ml, 5 ml, 10 ml syropu.

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

Produkt stosować zgodnie z zamieszczonym dawkowaniem, odmierzając odpowiednią ilość syropu za pomocą dołączonej do opakowania miarki o pojemności 10 ml.

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/0925

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: 18.01.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

03.04.2019 r.

ChPL zgodne z Decyzją Prezesa URPLWMiPB
nr UR.DZL.ZLN.4020.06997.2018.DJ.3 z dn. 03.04.2019 r.