

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zaditen, 1 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę zawiera 1 mg ketotyfenu (*Ketotifenum*) w postaci ketotyfenu wodorofumaranu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

laktoza jednowodna 101,97 mg (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Zapobieganie astmie oskrzelowej, szczególnie z objawami atopii.

Zapobieganie i leczenie objawowe alergii wieloukładowych:

- przewlekłej pokrzywki,
- atopowego zapalenia skóry,
- alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i alergicznego zapalenia spojówek.

Produkt leczniczy Zaditen nie jest skuteczny w przerywaniu trwającego napadu astmy.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli

Jedna tabletkę Zaditen (1 mg) dwa razy na dobę, rano i wieczorem, podczas posiłku.

U pacjentów wrażliwych na działanie sedatywne produktu, zaleca się powolne zwiększanie dawki w pierwszym tygodniu leczenia, rozpoczynając od ½ tabletki produktu Zaditen 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 tabletek (2 mg) Zaditen dwa razy na dobę. Po podaniu większej dawki można oczekiwać szybszego wystąpienia działania leku.

Dzieci w wieku powyżej 3 lat i młodzież

Jedna tabletkę (1 mg) dwa razy na dobę, rano i wieczorem, podczas posiłku.

U dzieci mających trudności z połknięciem tabletek zaleca się stosowanie produktu Zaditen w postaci syropu.

Pacjenci w podeszłym wieku (65 lat i więcej)

Doświadczenie dotyczące stosowania produktu Zaditen wskazuje, że u osób w podeszłym wieku nie

ma konieczności dostosowania 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. Zaditen należy odstawiać stopniowo przez okres 2 do 4 tygodni ze względu na możliwość nawrotu objawów astmy.

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

Zaditen nie jest skuteczny w zapobieganiu lub przerywaniu ostrego napadu astmy.

Rozpoczynając długotrwałe leczenie ketotyfenem, nie należy nagle przerywać podawania innych leków przeciwastmatycznych działających objawowo i zapobiegawczo. Dotyczy to zwłaszcza kortykosteroidów ze względu na możliwość wystąpienia niewydolności kory nadnerczy u pacjentów stosujących steroidy. W takich przypadkach powrót do prawidłowej przysadkowo-nadnerczowej reakcji na stres może trwać do 1 roku.

U pacjentów przyjmujących ketotyfen jednocześnie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (pochodnymi biguanidu) może wystąpić trombocytopenia. Dlatego nie należy stosować jednocześnie leków przeciwcukrzycowych i ketotyfenu.

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie drgawek w czasie leczenia ketotyfenem. Ponieważ ketotyfen może obniżać próg drgawkowy, należy stosować go ostrożnie u pacjentów z padaczką w wywiadzie.

Tabletki Zaditen zawierają laktozę. Nie należy stosować produktu Zaditen u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

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

Ketotyfen może nasilać działanie leków hamujących czynność ośrodkowego układu nerwowego, leków przeciwhistaminowych, przeciwzakrzepowych oraz alkoholu.

Nie należy stosować doustnych leków przeciwcukrzycowych jednocześnie z ketotyfenem (patrz punkt

4.3).

Ketotyfen nasila działanie leków rozszerzających oskrzela, dlatego należy zmniejszyć częstość stosowania tych leków podczas przyjmowania ketotyfenu.

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 ketotyfenu na płodność u ludzi. Patrz również punkt 5.3.

Ciąża

Mimo że ketotyfen w dawkach tolerowanych przez samice zwierząt nie wywierał wpływu na przebieg ciąży oraz około- i pourodzeniowy rozwój potomstwa, bezpieczeństwo stosowania leku u kobiet w ciąży nie zostało dotąd ustalone. Dlatego ketotyfen może być podawany w okresie ciąży tylko w przypadku gdy jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Ketotyfen przenika do mleka samic szczura. Zakłada się, że ketotyfen przenika także do mleka kobiecego i dlatego kobiety przyjmujące ketotyfen nie powinny karmić piersią.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Podczas pierwszych kilku dni stosowania ketotyfenu reakcje pacjenta mogą ulec spowolnieniu, dlatego należy ostrzec pacjentów, by 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 wg częstości występowania zgodnie z terminologią zalecaną przez MedDRA. Ponieważ reakcje niepożądane w doniesieniach spontanicznych i literaturze są zgłaszane dobrowolnie z populacji o nieznannej wielkości, nie można dokonać wiarygodnej oceny częstości występowania, dlatego ich częstość podaje się jako nieznaną.

Ocena działań niepożądanych opiera się na częstości występowania (patrz Tabela 1): bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania 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 oraz zawroty głowy mogą wystąpić na początku leczenia, zazwyczaj ustępują jednak 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; oraz, szczególnie u dzieci, nadpobudliwość lub drgawki; przemijająca śpiączka.

Leczenie

Należy zastosować leczenie objawowe. Można rozważyć opróżnienie żołądka, jeśli od przyjęcia leku minęło niewiele czasu. Wskazane może być podanie węgla aktywnego. W razie konieczności, zaleca się leczenie objawowe i monitorowanie czynności układu krążenia. W przypadku wystąpienia pobudzenia psychoruchowego lub drgawek, można podać krótko działające barbiturany lub benzodiazepiny.

Ketotyfen nie może być usuwany podczas dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwhistaminowe do stosowania ogólnego

Kod ATC: R 06 AX 17

Ketotyfen jest lekiem przeciwastmatycznym nie rozszerzającym oskrzeli. Działanie przeciwalergiczne ketotyfenu polega na hamowaniu działania substancji endogennych, będących mediatorami reakcji zapalnej.

W badaniach laboratoryjnych wykazano wiele właściwości ketotyfenu, które mogą przyczyniać się do jego działania przeciwastmatycznego:

- hamowanie uwalniania mediatorów reakcji alergicznych, takich jak histamina i leukotrieny.
- zahamowanie aktywacji granulocytów kwasochłonnych przez ludzkie rekombinowane cytokiny i w wyniku tego zahamowanie 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.

Ketotyfen jest substancją o silnym działaniu przeciwalergicznym, posiadającą właściwości niekompetycyjnego blokowania receptorów histaminowych H_1 , i dlatego może być stosowany zamiast klasycznych antagonistów receptorów histaminowych H_1 .

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym ketotyfen wchłania się prawie całkowicie z przewodu pokarmowego. Dostępność biologiczna wynosi około 50%, gdyż około 50% dawki podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę. Maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 2-4 godzin.

Dystrybucja

Lek wiąże się z białkami w 75%.

Metabolizm

Głównym metabolitem jest praktycznie nieczynny N-glukuronian ketotyfenu.

Eliminacja

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

Wpływ przyjmowania pokarmów

Przyjmowanie pokarmów nie wpływa na dostępność biologiczną produktu Zaditen.

Dzieci i młodzież

Metabolizm ketotyfenu 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 ketotyfenu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Brak danych dotyczących farmakokinetyki ketotyfenu 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 ketotyfenu podawanego doustnie wynosiła powyżej 300 mg/kg masy ciała, a LD₅₀ ketotyfenu 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 ketotyfenu podawanego doustnie szczurom wynosiła 161 mg/kg. Śródskórne iniekcje ketotyfenu 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 ketotyfen 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 ketotyfen w maksymalnej tolerowanej dawce (71 mg/kg na dobę) przez 24 miesiące, nie stwierdzono działania rakotwórczego.

U myszy, którym podawano w pożywieniu ketotyfen 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 ketotyfenu. Podawanie ketotyfenu 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 ketotyfenu 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
Skrobia kukurydziana żelowana
Laktoza jednowodna

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

4 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

30 tabletek w blistrach z folii Al/PVC/PVDC lub z folii Al/Al, w tekturowym pudełku.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Alfasigma S.p.A.
Viale Sarca, n. 223
20126 Mediolan (MI), Włochy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1208

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 4 stycznia 1980 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 kwietnia 2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO