

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zaditen, 1 mg/5 ml, syrop

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

syrop glukozowy 800 mg/ml, sól sodowa p-hydroksybezoesu propylu, sól sodowa p-hydroksybenzoesu metylu (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop.

Syrop o smaku bananowym.

### 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 i pacjenci w podeszłym wieku*

U osób dorosłych i osób w podeszłym wieku zaleca się stosowanie produktu Zaditen w postaci tabletek.

*Dzieci i młodzież*

*Dzieci w wieku od 6 miesięcy do 3 lat*

0,05 mg ketotyfenu (0,25 ml syropu)/kg mc. dwa razy na dobę, rano i wieczorem, podczas posiłku.

Przykład: dziecko ważące 10 kg może otrzymać 2,5 ml (= ½ łyżeczki) syropu Zaditen rano i wieczorem.

*Dzieci w wieku powyżej 3 lat i młodzież:*

1 mg ketotyfenu (5 ml syropu) dwa razy na dobę, rano i wieczorem, podczas posiłku.

*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 produktu Zaditen.

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

U pacjentów chorych na cukrzycę przed podaniem produktu Zaditen w postaci syropu, należy zwrócić uwagę na zawartość węglowodanów (5 ml syropu zawiera 3 g węglowodanów).

Jedną z substancji pomocniczych wchodzących w skład syropu jest syrop glukozowy. Nie należy stosować produktu Zaditen u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy.

Zaditen syrop zawiera sole sodowe parahydroksybenzoesu metylu i propylu, które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

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), zgodnie z następującą konwencją: 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

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Niezbyt często:	Zapalenie pęcherza moczowego
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Bardzo rzadko:	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, ciężkie reakcje skórne
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	

Rzadko:	Zwiększenie masy ciała
<b>Zaburzenia psychiczne**</b>	
Często:	Pobudzenie psychoruchowe, drażliwość, bezsenność, nerwowość
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Niezbyt często	Zawroty głowy*
Rzadko:	Uspokojenie*
Bardzo rzadko:	Drgawki
Nieznana	Senność, ból głowy
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Niezbyt często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej*
Nieznana	Wymioty, nudności, biegunka
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Bardzo rzadko:	Zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
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](mailto: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<sub>1</sub> i dlatego może być stosowany zamiast klasycznych antagonistów receptorów histaminowych H<sub>1</sub>.

## 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 LD<sub>50</sub> ketotyfenu podawanego doustnie wynosiła powyżej 300 mg/kg masy ciała, a LD<sub>50</sub> 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 sennaść. Objawy toksyczności wystąpiły nagle i ustąpiły w ciągu kilku godzin. Nie zaobserwowano objawów działań skumulowanych lub opóźnionych. Inne badania wykazały, że wartość LD<sub>50</sub> ketotyfenu podawanego doustnie szczurom wynosiła 161 mg/kg. Całkowita dawka dobową 10 ml podana dziecku o masie ciała 30 kg, jest równoważna 0,33 ml/kg syropu Zaditen i dawce 0,07 mg/kg samego ketotyfenu, co świadczy o dużym marginesie bezpieczeństwa.

U świnek morskich, śródskórne iniekcje ketotyfenu 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

Zapach bananowy

Sól sodowa p-hydroksybenzoesu propylu

Sól sodowa p-hydroksybenzoesu metylu

Kwas cytrynowy bezwodny

Sodu wodorofosforan bezwodny

Syrop glukozowy  
Woda oczyszczona

## **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3. Okres ważności**

3 lata

## **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka ze szkła oranżowego zawierająca 100 ml syropu, zamknięta zakrętką z polipropylenu/polietylenu/PVDC zabezpieczającą przed otwarciem przez dzieci oraz z miarką dozującą (2,5 ml do 15 ml), 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/1209

## **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**