

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ketof 1 mg/5 ml sirop

**2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

5 ml sirop conțin ketotifen 1 mg (sub formă de hidrogenfumarat de ketotifen 1,38 mg).

Excipienți cu efect cunoscut: p-hidroxibenzoat de propil, p-hidroxibenzoat de metil, etanol 96%, sorbitol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Sirop.

Sirop limpede, incolor.

**4. DATE CLINICE****4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul preventiv al astmului bronșic, în special când se asociază cu simptome atipice.

Ketof nu este indicat în tratamentul episoadelor acute ale astmului bronșic.

Ketof se utilizează în

- Prevenirea și tratamentul tulburărilor sistemice alergice
- Urticarie cronică
- Dermatită atopică
- Rinită și conjunctivită alergică

**4.2 Doze și mod de administrare**

*Copii mici cu vârsta între 6 luni și 3 ani*

Se administrează jumătate de linguriță dozatoare a 2,5 ml (echivalentul a 0,5 mg ketotifen) Ketof sirop, dimineața și seara.

*Adulți, adolescenți și copii cu vârsta peste 3 ani*

În primele 3-4 zile de tratament se administrează 1 linguriță dozatoare a 5 ml (echivalentul a 1 mg ketotifen)

Ketof sirop, seara. Ulterior se administrează 1 linguriță dozatoare a 5 ml (echivalentul a 1 mg ketotifen)

Ketof sirop, dimineața și seara.

Dacă este necesar, doza pentru copii cu vârsta peste 10 ani și adulți poate fi crescută până la maxim două lingurițe dozatoare a 5 ml (echivalentul a 2 mg ketotifen) sirop, dimineața și seara.

Din cauza lipsei studiilor farmacocinetice la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală, nu se pot face recomandări speciale de dozaj la această grupă de pacienți (vezi punctul 5.2).

#### Modul și durata administrării

Siropul poate fi administrat nediluat, cu lichid (de exemplu ceai sau suc de fructe).

Cutia conține o linguriță dozatoare de 5 ml cu gradații la 1,25 ml și 2,5 ml.

Deoarece eficacitatea nu trebuie așteptată mai devreme de o durată a terapiei de 8-12 săptămâni, tratamentul trebuie continuat pentru o perioadă adecvată. Reducerea dozelor medicamentelor administrate concomitent se va face numai după această perioadă.

Nu există restricții speciale cu privire la durata de administrare.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate cunoscută la ketotifen sau la oricare dintre excipienți (vezi pct. 6.1)  
Epilepsie sau convulsii în antecedente (vezi pct. 4.4).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Pe parcursul tratamentului cu ketotifen s-au raportat convulsii. Deoarece ketotifenul scade pragul convulsivant, acesta este contraindicat la pacienții cu antecedente de epilepsie (vezi pct. 4.3).

În cazul tratamentului pe termen lung cu ketoprofen, întreruperea medicamentelor antiastmatice cu rol profilactic și simptomatic nu trebuie realizată brusc. Acest lucru este valabil în special în cazul medicamentelor corticosteroide sistemice, datorită posibilității prezenței insuficienței corticosuprarenaliene la pacienții steroid-dependenți; în aceste cazuri recuperarea către un răspuns suprarenalian normal, la stres, poate dura până la 1 an.

În cazuri rare s-a observat o scădere reversibilă a numărului trombocitelor la pacienții cărora li se administrează concomitent ketotifen și antidiabetice orale. Prin urmare, se recomandă determinarea numărului de trombocite la pacienții cărora li se administrează concomitent antidiabetice orale.

Acest medicament conține p-hidroxibenzoat de metil și p-hidroxibenzoat de propil care pot să determine reacții de hipersensibilitate, chiar întârziate.

Acest medicament conține etanol 96%. Poate fi dăunător persoanelor cu etilism. Acest lucru trebuie avut în vedere la femeile gravide sau care alăptează, copii și grupuri cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli hepatice sau epilepsie.

Acest medicament conține sorbitol. 5 ml sirop (o linguriță dozatoare) conține 3 g sorbitol, echivalent cu 0,25 unități carbohidrați. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Asocieri nerecomandate

##### *Antidiabetice orale*

În cazuri rare s-a observat o scădere reversibilă a numărului trombocitelor la pacienții cărora li se administrează concomitent ketotifen și antidiabetice orale. Prin urmare, se recomandă determinarea numărului de trombocite la pacienții cărora li se administrează concomitent antidiabetice orale (vezi pct. 4.4).

### Interacțiuni anticipate care trebuie luate în considerare

#### *Medicamente care determină deprimarea SNC*

Ketotifenul poate potența efectele deprimantelor SNC, antihistaminicelor și alcoolului.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

Femei cu potențial fertil

Nu există date care să susțină orice recomandări speciale pentru femeile cu potențial fertil.

### Sarcina

Deși ketotifenul nu are efect asupra sarcinii și a dezvoltării peri- și post-natale în dozele folosite la animale, nu a fost stabilită siguranța utilizării acestuia la om. Prin urmare, ketotifenul nu trebuie utilizat la femeile gravide, cu excepția cazului în care este absolut necesar, iar beneficiile depășesc riscurile potențiale.

### Alăptarea

Ketotifenul trece în laptele matern la șobolan. Se presupune că acest medicament se excretă, de asemenea în laptele matern la om, prin urmare mamele care alăptează nu trebuie să utilizeze ketotifen.

### Fertilitatea

Tratamentul la șobolanii masculi cărora li s-a administrat o doză orală toxică de ketotifen (50 mg/kg/zi) timp de 10 săptămâni înainte de împerechere a determinat scăderea fertilității, însă fertilitatea la om nu a fost afectată la dozele recomandate. Fertilitatea, precum și dezvoltarea prenatală, sarcina și alăptarea la femelele de șobolan nu au fost afectate sever în urma tratamentului cu ketotifen la doze orale de până la 50 mg/kg/zi (vezi pct. 5.3). Nu există informații cu privire la efectul ketotifenului/ ketotifenului oral cu eliberare lentă asupra fertilității la om.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Pe parcursul primelor zile de tratament cu ketotifen, reacțiile pacienților pot fi modificate, prin urmare capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje pot fi afectate.

## **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse din studiile clinice, raportările spontane și cazurile din literatura de specialitate sunt menționate conform codului MedDRA, pe aparate, organe și sisteme. În cadrul fiecărei listări MedDRA, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, în ordine descrescătoare. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. În plus, categoria de frecvență corespunzătoare pentru fiecare reacție adversă se bazează pe următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $\leq 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $\leq 1/1000$ ), foarte rare ( $\leq 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

### **Reacțiile adverse din studiile clinice**

#### Infecții și infestări

Mai puțin frecvente: cistită

#### Tulburări ale sistemului imunitar

Foarte rare: eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, reacții cutanate severe

#### Tulburări metabolice și de nutriție

Rare: creștere în greutate

#### Tulburări psihice\*\*

Frecvente: agitație, iritabilitate, insomnie, nervozitate

#### Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: amețeli\*

Rare: sedare\*

#### Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: xerostomie\*

#### Tulburări hepatobiliare

Foarte rare: hepatită, valori crescute ale enzimelor hepatice

\*Sedarea, xerostomia și amețelile pot să apară la începutul tratamentului, dar de obicei dispar spontan după continuare.

\*\* Simptome de stimulare a SNC, cum sunt agitația, iritabilitatea, insomnia și nervozitatea au fost observate în special la copii.

### **Reacțiile adverse din raportările spontane și cazurile din literatura de specialitate (frecvență necunoscută)**

Următoarele reacții adverse au apărut după punerea pe piață a ketotifenului/ ketotifenului oral cu eliberare lentă în raportările spontane și cazurile din literatura de specialitate. Deoarece aceste reacții sunt raportate în mod voluntar de la o populație de mărime incertă, nu este posibil să se estimeze corect frecvența, prin urmare, frecvența este necunoscută. Reacțiile adverse sunt enumerate conform codului MedDRA, pe aparate, organe și sisteme. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității:

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

Convulsii, somnolență, cefalee

#### *Tulburări gastro-intestinale*

Vărsături, greață, diaree

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Erupție cutanată tranzitorie, urticarie

### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

### Semne și simptome

Simptomele principale ale supradozajului acut includ: amețeli cu sedare severă, confuzie și dezorientare, tahicardie și hipotensiune arterială; hiperexcitabilitate și convulsii, în special la copii; comă reversibilă.

### Tratament

Tratamentul trebuie să fie simptomatic. În cazul excitației și convulsiilor se pot administra barbiturice cu durată scurtă de acțiune sau benzodiazepine. Se recomandă monitorizarea sistemului cardiovascular. Dacă medicamentul a fost utilizat foarte recent, trebuie avut în vedere lavajul gastric. Administrarea de cărbune activat poate fi utilă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: alte antihistaminice sistemice, codul ATC: R06AX17

Ketotifenul este un medicament antiastmatic non-bronhodilatator care inhibă efectul anumitor substanțe endogene cunoscute ca mediatori ai inflamației, prin urmare prezintă activitate antialergică.

Experimentele de laborator au evidențiat anumite proprietăți ale ketotifenului, care contribuie la activitatea antiastmatică a acestuia:

- inhibarea eliberării mediatorilor cum sunt histamina și leucotrienele,
- inhibarea eozinofililor de către citokine și prin urmare supresia influxului eozinofilic la locul inflamației,
- inhibarea apariției hiperreactivității bronșice asociată cu activarea plachetelor de către PAF (factor de activare a trombocitelor) sau determinată de activarea neurală consecutivă utilizării medicamentelor simpatomimetice sau prin expunerea la alergen.

Ketotifenul este o substanță antialergică puternică, cu proprietăți blocante non-competitive asupra histaminei ( $H_1$ ). Prin urmare, poate fi utilizat în locul receptorilor clasici antihistaminici ( $H_1$ ).

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

După administrarea orală, ketotifenul este absorbit aproape în totalitate. La primul pasaj hepatic, biodisponibilitatea este de circa 50%. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 2-4 ore.

### Distribuție

Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 75%.

### Biotransformare

Principalul metabolit ketotifen-N-glucuronid este practic inactiv.

Metabolismul este similar la copii și la adulți, dar clearance-ul este mai mare la adulți. Copiii cu vârsta de 3 ani necesită aceeași doză ca și adulții.

### Eliminare

Ketotifenul se elimină bifazic, cu o fază scurtă a timpului de înjumătățire plasmatică de 3-5 ore și alta lungă de 21 ore. Aproximativ 1% din substanță se elimină nemetabolizată prin urină în decurs de 48 de ore și 60-70% sub formă metabolizată.

### Interacțiunea cu alimentele

Biodisponibilitatea ketotifenului nu este influențată de aportul alimentar.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

### Toxicitate acută

Studiile de toxicitate acută la șoareci, șobolani și iepuri au evidențiat valori ale DL50 de peste 300 mg/kg corp și între 5-20 mg/kg corp pentru calea i.v. Reacțiile adverse obținute în cazul supradozajului au fost dispnee și excitație motorie urmată de spasme și somnolență. Semnele toxice au apărut rapid și s-au remis în câteva ore. Nu au existat evidențe ale efectelor întârziate sau cumulative. Alte studii au evidențiat o valoare orală a DL50 pentru ketotifen la șobolani de 161 mg/kg corp și au demonstrat că toxicitatea ketotifenului sirop (DL50 31,1 ml/kg corp) s-a datorat în exclusivitate excipientului sorbitol. O doză zilnică de 10 ml administrată unui copil cu greutatea de 30 kg este echivalentă cu 0,33 ml/kg corp ketotifen sirop și 0,07 mg/kg corp ketotifen bază, dovedind astfel o limită rezonabilă a valorilor.

Nu s-a observat sensibilizare cutanată la ketotifen, la administrarea intradermică a acestuia la porcușorii de Guineea.

### Mutagenitate

Ketotifenul și/sau metaboliții săi sunt lipsiți de potențial genotoxic, la investigarea in vitro a mutației genice la Salmonella typhimurium, pentru aberații cromozomiale în celulele de hamster chinezesc V79 sau pentru afectarea primară a ADN-ului în culturile hepatocelulare la șobolan. Nu s-a observat activitate clastogenă in vivo (analiza citogenică a celulelor măduvei osoase la hamsterul chinezesc, evaluarea micronucleilor

măduvei osoase la șoareci). De asemenea, nu s-au observat efecte mutagenice la celulele germinale ale șoarecilor masculi în testele letale dominante.

#### Carcinogenitate

La șobolani aflați în tratament continuu cu dietă timp de 24 de luni, doza maximă tolerată de ketotifen de 71 mg/kg corp pe zi nu a avut potențial carcinogenic. Nu s-au observat efecte tumorigene la șoarecii tratați cu până la 88 mg/kg corp în cadrul unei diete cu durată de 74 de săptămâni.

#### Toxicitate asupra reproducerii

Nu s-a observat potențial embriotoxic sau teratogenic pentru ketotifen la șobolani sau iepuri. La șobolani masculi tratați timp de 10 săptămâni (mai mult decât un ciclu spermatogenic complet) înainte de împerechere nu s-a observat afectarea fertilității la doze tolerate de 10 mg/kg corp/zi.

Fertilitatea șobolanilor femele precum și dezvoltarea prenatală, sarcina și nașterea nu au fost afectate de tratamentul cu ketotifen în doze orale de până la 50 mg/kg corp/zi, cu toate că la doze de până la 10 mg/kg corp și peste a fost observată toxicitate nespecifică. De asemenea, în faza perinatală nu s-a observat niciun efect advers al tratamentului. Datorită toxicității la mamă, în primele zile ale dezvoltării post-natale s-a observat o scădere a supraviețuirii puilor și a greutateii acestora, la doze de 50 mg/kg corp/zi.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

p-hidroxibenzoat de propil (E 216)

p-hidroxibenzoat de metil (E 218)

Etanol 96%

Acid citric monohidrat

Hidrogenofosfat disodic dihidrat

Aromă de căpșuni

Contramarum

Sorbitol (E 420)

Apă purificată

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

După ambalare pentru comercializare – 2 ani

După prima deschidere a flaconului – 4 săptămâni

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

După ambalare pentru comercializare - La temperaturi sub 25°C, în ambalajul original

După prima deschidere a flaconului - La temperaturi sub 25°C, în ambalajul original

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un flacon din sticlă brună a 100 ml sirop și o linguriță dozatoare.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Hexal A.G.  
Industriestrasse 25,  
D-83607 Holzkirchen,  
Germania

**8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

9184/2016/01

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iulie 2016

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie, 2017

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .