

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZADITEN 2 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 compressa contiene:

Principio attivo:

ketotifene fumarato acido ..... 2,75 mg  
(pari a 2 mg di base)

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa a rilascio prolungato  
contiene 59,2 mg di lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

### 3. **FORMA FARMACEUTICA**

Compresse a rilascio prolungato.

### 4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

#### 4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sintomatico della rinite allergica.

#### 4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

##### **Posologia**

##### **Adulti:**

2 mg una volta al dì, preferibilmente la sera; se necessario, 2 mg  
due volte al dì (mattino e sera, intervallo 12 ore). Nei pazienti  
sensibili a sedazione, è raccomandato un lento incremento del  
dosaggio durante la prima settimana di trattamento, fino al  
raggiungimento della dose terapeutica completa.

##### Popolazioni speciali

##### *Popolazione pediatrica*

**Bambini** sopra i 3 anni e adolescenti:

2 mg una volta al dì, preferibilmente la sera.

**Anziani** (65 anni e oltre)

Non c'è alcuna evidenza che suggerisca di aggiustare il dosaggio nei  
pazienti anziani.

##### Insufficienza renale

Non sono disponibili dati sull'effetto del ketotifene su pazienti affetti  
da insufficienza renale e quindi non si possono fornire  
raccomandazioni per tale tipo di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

##### Insufficienza epatica

Non sono disponibili dati sull'effetto del ketotifene su pazienti affetti da insufficienza epatica e quindi non si possono fornire raccomandazioni per tale tipo di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

#### Modo di somministrazione

ZADITEN 2 mg compresse a rilascio prolungato deve essere ingoiato intero.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1; epilessia; pazienti in trattamento con antidiabetici orali; allattamento al seno.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Il ketotifene non previene nè guarisce gli attacchi acuti d'asma.

I farmaci sintomatici e profilattici già in uso per il trattamento dei sintomi dell'asma e la sua prevenzione non devono in alcun modo essere sospesi improvvisamente, se si inizia un trattamento a lungo termine con Zaditen. Ciò vale soprattutto quando il trattamento è a base di farmaci cortisonici, in quanto i pazienti steroide-dipendenti potrebbero essere affetti da insufficienza corticosurrenalica; in questo caso può essere necessario fino ad un anno per il recupero di una normale risposta ipofisi-surrene allo stress.

Nei pazienti che prendono Zaditen contemporaneamente ad antidiabetici orali (biguanidi) può presentarsi trombocitopenia. La somministrazione concomitante di questi farmaci è, pertanto, da evitare.

Molto raramente sono state riportate convulsioni durante la terapia con Zaditen. Poiché Zaditen può abbassare la soglia convulsiva, se ne deve far uso in modo attento nei pazienti con anamnesi di epilessia.

Monitorare segni di grave sonnolenza. La comparsa di sonnolenza, presente soprattutto nei primi giorni di terapia, può compromettere alcune abilità pratiche, ad esempio la guida o il lavoro con macchinari (vedere paragrafo 4.7).

Si sconsiglia l'uso di bevande alcoliche, di anticoagulanti e di farmaci depressivi il sistema nervoso centrale (ad esempio sedativi-ipnotici, altri antistaminici).

Le compresse rivestite a rilascio prolungato contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al lattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

In caso di calo dell'attenzione dovuto all'effetto sedativo di Zaditen, se ne dovrà ridurre la dose.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Zaditen può aumentare gli effetti dei farmaci che deprimono il Sistema Nervoso Centrale, degli antistaminici, degli anticoagulanti e dell'alcool.

La somministrazione contemporanea di antidiabetici orali (biguanidi) e Zaditen deve essere evitata, poichè si può verificare trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4).

Il Ketotifene amplifica gli effetti dei broncodilatatori eventualmente co-somministrati, la cui frequenza d'uso dovrà essere

opportunamente ridotta.

#### 4.6 **Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Fertilità**

Non sono disponibili dati sull'effetto del ketotifene sulla fertilità umana (vedere paragrafo 5.3).

##### **Gravidanza**

Sebbene negli animali non siano stati osservati effetti sulla gravidanza, nè sullo sviluppo peri- e post-natale, ai livelli di dosaggio tollerati dalle madri, la sicurezza del ketotifene nella gravidanza umana non è stata stabilita. Zaditen dovrà quindi essere somministrato alle donne in gravidanza solo se le condizioni lo impongono.

##### **Allattamento**

Il Ketotifene viene escreto nel latte materno dei ratti. Poiché non sono disponibili dati umani, si suppone che sia escreto anche in quello umano, per cui le madri trattate con Zaditen non devono allattare.

#### 4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Nei primi giorni di terapia con Zaditen le capacità di reazione del paziente potrebbero essere ridotte; quindi, nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari è necessaria prudenza.

#### 4.8 **Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse sono riportate nella Tabella 1 in accordo alla *Classificazione per Sistemi e Organi* (SOC) di MedDRA ed elencate in ordine decrescente di frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ ); molto raro ( $< 1/10,000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente per gravità.

##### **Tabella 1**

##### **Infezioni e infestazioni**

Non comune: Cistite

##### **Disturbi del sistema immunitario**

Molto raro: Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, reazione cutanea grave

##### **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

Raro: Aumento di peso

##### **Disturbi psichiatrici\*\***

Comune: Stato di eccitazione, irritabilità, insonnia, nervosismo

##### **Patologie del sistema nervoso**

Non comune: Vertigini\*

Raro: Sedazione\*

Non nota: Convulsioni, sonnolenza\*, cefalea

##### **Patologie gastrointestinali**

Non comune: Secchezza della bocca\*

Non nota: vomito, nausea

##### **Patologie epatobiliari**

Molto raro: Epatite, Aumento degli enzimi epatici

### **Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo**

Non nota: Eruzione cutanea, orticaria

\*La sonnolenza, la sedazione, la secchezza della bocca e le vertigini di solito compaiono all'inizio del trattamento, ma scompaiono spontaneamente con il progredire della terapia.

\*\*I sintomi della stimolazione a livello nervoso centrale, quali stato di eccitazione, irritabilità, insonnia e nervosismo si sono osservati soprattutto nei bambini.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 4.9 **Sovradosaggio**

### Segni e sintomi

Tra i maggiori sintomi di sovradosaggio acuto troviamo: sonnolenza che può sfociare in grave sedazione; vertigini, confusione e disorientamento; bradicardia o tachicardia e ipotensione; ipereccitabilità o convulsioni soprattutto nei bambini; dispnea o depressione respiratoria; coma reversibile.

### Trattamento

Il trattamento è sintomatico. L'emesi non è raccomandata per il rischio di convulsioni. Se il farmaco è stato preso da poco, si può considerare lo svuotamento dello stomaco, considerare la possibilità della lavanda gastrica e la somministrazione di carbone attivo.

Si raccomandano il trattamento sintomatico e il monitoraggio del sistema cardiovascolare, se necessario; nel caso siano presenti eccitazione o convulsioni, possono essere somministrate benzodiazepine o barbiturici a breve durata d'azione. Zaditen non si elimina con la dialisi.

## 5. **PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### 5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiallergici, antistaminici - Codice ATC: R06AX17.

ZADITEN 2 mg compresse a rilascio prolungato è un antistaminico che inibisce in modo non competitivo i recettori istaminici H<sub>1</sub>. ZADITEN 2 mg compresse a rilascio prolungato ha anche un'attività stabilizzante dei mastociti e di inibizione del rilascio di mediatori chimici dai mastociti coinvolti nelle reazioni di ipersensibilità. Diminuisce l'attivazione degli eosinofili ed il loro flusso nella sede d'infiammazione.

### 5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale l'assorbimento del ketotifene è praticamente completo. Tuttavia, la sua biodisponibilità è di circa il 50% a causa di un effetto di primo passaggio epatico.

La concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) del ketotifene si raggiunge nell'adulto dopo 2-4 ore se somministrato in capsule, in un tempo minore (intorno alle 2 ore) se somministrato come sciroppo. Nel bambino il picco di massima concentrazione si raggiunge in 1-2 ore. Somministrato in compresse a rilascio prolungato il picco di massima concentrazione si raggiunge dopo 3-6 ore.

L'insorgenza dell'effetto terapeutico di profilassi varia da 4 a 12 settimane.

### Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è del 75%.

### Biotrasformazione

Il ketotifene è metabolizzato dal fegato con processi di glucuroconiugazione (principale metabolita inattivo è il ketotifene-N-glucuronide) e demetilazione (metabolita attivo nor-ketotifene).

### Eliminazione

L'eliminazione del ketotifene è bifasica, con una emivita breve di 3-5 ore ed una prolungata di circa 21 ore. Il 60-70% della dose è eliminata attraverso il rene, prevalentemente sotto forma di metaboliti inattivi, entro le 48 ore. Dal 30 al 40% della dose è eliminata con le feci. La clearance totale è di 3,61 L/hr/kg. Nei bambini il meccanismo del metabolismo è identico a quello degli adulti, presentano tuttavia una clearance superiore e quindi la posologia del ketotifene consigliata per i bambini di età superiore ai tre anni è la stessa di quella proposta per gli adulti.

### Formulazione a rilascio prolungato

Le compresse a rilascio prolungato hanno un profilo farmacocinetico più uniforme con ridotte variazioni giornaliere delle concentrazioni plasmatiche che ne permettono la somministrazione singola giornaliera.

In uno studio di farmacocinetica è stato osservato un picco massimo plasmatico in seguito all'assunzione di una singola dose giornaliera di Zaditen a rilascio prolungato, più basso di quello ottenuto in seguito all'assunzione di ketotifene non a rilascio prolungato alla posologia di 1 mg x2/die.

Tuttavia, le concentrazioni plasmatiche minime e la relativa biodisponibilità sono le stesse per entrambi i regimi di dosaggio.

### Effetto del cibo

La biodisponibilità del farmaco non è influenzata dalla presenza di cibo. Tuttavia, la somministrazione durante i pasti produce un rallentamento ed un conseguente prolungamento del processo di assorbimento rispetto a quello che si osserva dopo la somministrazione di Zaditen a digiuno.

## Popolazioni speciali

### Bambini

Il metabolismo nei bambini è lo stesso degli adulti, ma la clearance è maggiore nei bambini. sotto i 3 anni d'età. Pertanto, la dose di ketotifene per chilogrammo è più alta nei bambini che negli adulti.

I bambini di età superiore ai 3 anni richiedono pertanto lo stesso regime di dose giornaliera degli adulti.

### Insufficienza epatica

Non sono disponibili dati sull'effetto del ketotifene nei pazienti con insufficienza epatica. Poiché il ketotifene viene metabolizzato nel fegato e la sua glucuronidazione può essere compromessa in caso di insufficienza epatica grave, i pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati in quanto la clearance del ketotifene potrebbe essere ridotta nei pazienti con grave insufficienza epatica, pertanto non si può escludere la possibilità di un accumulo del farmaco.

### Insufficienza renale

Non sono disponibili dati sull'effetto del ketotifene nei pazienti con insufficienza renale. Considerando che il 60-70% della dose viene escreto nelle urine sotto forma di metaboliti i pazienti con grave compromissione della funzionalità renale devono essere attentamente monitorati, in quanto l'entità dell'accumulo dei metaboliti nei pazienti con insufficienza renale non è stata studiata.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Tossicità acuta

Negli studi di tossicità acuta del ketotifene nel topo, ratto e coniglio la DL<sub>50</sub> per somministrazione orale è risultata > 300 mg/kg e compresa tra 5 e 20 mg/kg dopo somministrazione e.v.. Gli eventi avversi indotti in seguito a sovradosaggio sono stati dispnea ed eccitazione motoria seguite da spasmi e sonnolenza. I sintomi tossici si manifestano rapidamente e scompaiono entro qualche ora; non ci sono evidenze di effetti cumulativi o ritardati.

### Mutagenesi

Il ketotifene e/o i suoi metaboliti sono risultati privi di potenziale genotossico in vitro, come dimostrato nei test di mutazione genetica e nella salmonella typhimurium, nel test dell'aberrazione cromosomica nelle cellule di hamster cinese V79, o nel test di riparazione del DNA nelle colture di epatociti di ratto. Nessuna attività clastogenica è stata osservata in vivo (analisi citogenica delle cellule di midollo osseo nell'hamster cinese, test del micronucleo nel topo). Allo stesso modo, nessun effetto mutageno è stato evidenziato nelle cellule germinali di topo maschio nel test del dominante letale.

### Cancerogenesi

Nei ratti trattati in modo continuativo con la dieta per 24 mesi, la

massima dose tollerata di 71 mg/kg/die di ketotifene non ha dimostrato alcun potenziale carcinogenico. Nessuna evidenza di effetti tumorigeni si è verificata nel topo trattato fino a 88 mg/kg per 74 settimane.

#### Tossicità riproduttiva

Nessun potenziale embriotossico dovuto a ketotifene si è manifestato nel ratto o nel coniglio. Nel ratto maschio trattato per 10 settimane (durata maggiore di un ciclo spermatogenico completo) prima dell'accoppiamento, la dose tollerata di 10 mg/kg/die non ha influenzato la fertilità.

Il trattamento di ratti maschi alla dose tossica di 50 mg/kg/die per via orale per 10 settimane prima dell'accoppiamento ha causato riduzione della fertilità. La fertilità non è stata alterata a dosi considerate rilevanti per l'uso umano.

Nel ratto femmina la fertilità, lo sviluppo prenatale, la gravidanza, l'allattamento della nidiata non sono stati influenzati dal trattamento con ketotifene a dosi orali fino a 50 mg/kg/die, sebbene una tossicità non specifica per le femmine gravide sia stata osservata a dosi >10 mg/kg. Solo a queste dosi si sono riscontrate diminuzioni nella sopravvivenza di nati e nell'incremento del peso corporeo durante i primi giorni dello sviluppo post-natale alla dose più alta di 50 mg/kg/die.

Nessuna reazione avversa imputabile al trattamento è stata osservata nella fase perinatale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Magnesio stearato, etilcellulosa, povidone, amido di mais, gliceril palmito stearato, lattosio monoidrato, ipromellosa, titanio diossido, polietilenglicole 6000, talco, silice colloidale anidra, pigmento ossido di ferro giallo.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

15 compresse a rilascio prolungato da 2 mg per uso orale

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.  
Viale Shakespeare, 47 - 00144 Roma

**Concessionaria per l'Italia**  
BIOFUTURA PHARMA S.p.A.  
Via Pontina km 30,400 - 00071 Pomezia (Roma)

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n. 024574042

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 marzo 1993  
Data del rinnovo più recente: 01 giugno 2010

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ZADITEN 0,2 mg/ml sciroppo

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 ml di sciroppo contiene:

Principio attivo:

ketotifene fumarato acido 0,276 mg (pari a 0,2 mg di base)

Eccipienti con effetti noti:

1 ml di sciroppo contiene:

maltitolo liquido 800 mg

sodio metile paraidrossibenzoato 0.7 mg

sodio propile paraidrossibenzoato 0.3 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Sciroppo

**4. INFORMAZIONI CLINICHE**

**4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento sintomatico della rinite allergica

## 4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

### Posologia

#### Adulti

5 ml (1 mg) due volte al dì (mattino e sera) con i pasti.

#### Popolazioni speciali

##### Popolazione pediatrica

##### Adolescenti e bambini sopra i 3 anni

5 ml (1 mg) due volte al dì (mattino e sera) con i pasti.

##### Bambini da 6 mesi a 3 anni:

0,25 ml/Kg (0,05 mg/Kg) due volte al dì (mattino e sera).

Esempio: un bambino che pesa 10 kg riceve 2,5 ml (=1 cucchiaino dosatore) di Zaditen sciroppo la mattina e la sera.

##### Anziani (65 anni e oltre)

Non c'è alcuna evidenza che suggerisca di aggiustare il dosaggio nei pazienti anziani.

##### Insufficienza renale

Non sono disponibili dati sull'effetto del ketotifene su pazienti affetti da insufficienza renale e quindi non si possono fornire raccomandazioni per tale tipo di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

##### Insufficienza epatica

Non sono disponibili dati sull'effetto del ketotifene su pazienti affetti da insufficienza epatica e quindi non si possono fornire raccomandazioni per tale tipo di pazienti (vedere paragrafo 5.2).

## 4.3 **Controindicazioni**

Ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1; epilessia; pazienti in trattamento con antidiabetici orali; allattamento al seno.

## 4.4 **Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il ketotifene non previene nè guarisce gli attacchi acuti d'asma.

I farmaci sintomatici e profilattici già in uso per il trattamento dei sintomi dell'asma e la sua prevenzione non devono in alcun modo essere sospesi improvvisamente, se si inizia un trattamento a lungo termine con Zaditen. Ciò vale soprattutto quando il trattamento è a base di farmaci cortisonici, in quanto i pazienti steroide-dipendenti potrebbero essere affetti da insufficienza corticosurrenalica; in questo caso può essere necessario fino ad un anno per il recupero di una normale risposta ipofisi-surrene allo stress.

Nei pazienti che prendono Zaditen contemporaneamente ad antidiabetici orali (biguanidi) può presentarsi trombocitopenia. La

somministrazione concomitante di questi farmaci è, pertanto, da evitare.

Molto raramente sono state riportate convulsioni durante la terapia con Zaditen. Poiché Zaditen può abbassare la soglia convulsiva, se ne deve far uso in modo attento nei pazienti con anamnesi di epilessia.

Monitorare segni di grave sonnolenza. La comparsa di sonnolenza, presente soprattutto nei primi giorni di terapia, può compromettere alcune abilità pratiche, ad esempio la guida o il lavoro con macchinari (vedere paragrafo 4.7).

Durante la terapia si sconsiglia l'uso di bevande alcoliche, di anticoagulanti e di farmaci deprimenti il sistema nervoso centrale (ad esempio sedativi-ipnotici, altri antistaminici).

Nei pazienti diabetici dovrà essere preso in considerazione il fatto che Zaditen sciroppo contiene carboidrati (5 mL=3 g carboidrati).

Zaditen sciroppo contiene maltitolo liquido. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Zaditen sciroppo contiene sodio metile paraidrossibenzoato e sodio propile paraidrossibenzoato che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

In caso di calo dell'attenzione dovuto all'effetto sedativo di Zaditen, se ne dovrà ridurre la dose.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Zaditen può aumentare gli effetti dei farmaci che deprimono il Sistema Nervoso Centrale, degli antistaminici, degli anticoagulanti e dell'alcool.

La somministrazione contemporanea di antidiabetici orali (biguanidi) e Zaditen deve essere evitata, poiché si può verificare trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4, Avvertenze e speciali precauzioni per l'uso).

Il Ketotifene amplifica gli effetti dei broncodilatatori eventualmente co-somministrati, la cui frequenza d'uso dovrà essere opportunamente ridotta.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### **Fertilità**

Non sono disponibili dati sull'effetto del ketotifene sulla fertilità umana (vedere paragrafo 5.3).

##### **Gravidanza**

Sebbene negli animali non siano stati osservati effetti sulla gravidanza, nè sullo sviluppo peri- e post-natale, ai livelli di dosaggio tollerati dalle madri, la sicurezza del ketotifene nella gravidanza umana non è stata stabilita. Zaditen dovrà quindi essere somministrato alle donne in gravidanza solo se le condizioni lo impongono.

## **Allattamento**

Il Ketotifene viene escreto nel latte materno dei ratti. Poiché non sono disponibili dati umani, si suppone che sia escreto anche in quello umano, per cui le madri trattate con Zaditen non devono allattare.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Nei primi giorni di terapia con Zaditen le capacità di reazione del paziente potrebbero essere ridotte; quindi, nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari è necessaria prudenza.

### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse sono riportate nella Tabella 1 in accordo alla *classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA* ed elencate in ordine decrescente di frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100, < 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ ); molto raro ( $< 1/10,000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente per gravità.

#### **Tabella 1**

##### **Infezioni e infestazioni**

Non comune: Cistite

##### **Disturbi del sistema immunitario**

Molto raro: Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, reazione cutanea grave

##### **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

Raro: Aumento di peso

##### **Disturbi psichiatrici\*\***

Comune: Stato di eccitazione, irritabilità, insonnia, nervosismo

##### **Patologie del sistema nervoso**

Non comune: Vertigini\*

Raro: Sedazione\*

Non nota: Convulsioni, sonnolenza\*, cefalea

##### **Patologie gastrointestinali**

Non comune: Secchezza della bocca\*

Non nota: vomito, nausea

##### **Patologie epatobiliari**

Molto raro: Epatite, Aumento degli enzimi epatici

##### **Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo**

Non nota: Eruzione cutanea, orticaria

\*La sonnolenza, la sedazione, la secchezza della bocca e le vertigini di solito compaiono all'inizio del trattamento, ma scompaiono spontaneamente con il progredire della terapia..

\*\*I sintomi della stimolazione a livello nervoso centrale, quali stato di eccitazione, irritabilità, insonnia e nervosismo si sono osservati soprattutto nei bambini.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto

permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

#### 4.9 **Sovradosaggio**

##### Segni e sintomi

Tra i maggiori sintomi di sovradosaggio acuto troviamo: sonnolenza che può sfociare in grave sedazione; vertigini, confusione e disorientamento; bradicardia o tachicardia e ipotensione; ipereccitabilità o convulsioni soprattutto nei bambini; dispnea o depressione respiratoria; coma reversibile.

##### Trattamento

Il trattamento è sintomatico. L'emesi non è raccomandata per il rischio di convulsioni. Se il farmaco è stato preso da poco, si può considerare lo svuotamento dello stomaco; considerare la possibilità della lavanda gastrica e la somministrazione di carbone attivo.

Si raccomandano il trattamento sintomatico e il monitoraggio del sistema cardiovascolare, se necessario; nel caso siano presenti eccitazione o convulsioni, possono essere somministrate benzodiazepine o barbiturici a breve durata d'azione. Zaditen non si elimina con la dialisi.

### 5. **PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### 5.1 **Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiallergici, antistaminici - Codice ATC: R06AX17.

ZADITEN 0,2 mg/ml sciroppo è un antistaminico che inibisce in modo non competitivo i recettori istaminici H<sub>1</sub>. ZADITEN 0,2 mg/ml sciroppo ha anche un'attività stabilizzante dei mastociti e di inibizione del rilascio di mediatori chimici dai mastociti coinvolti nelle reazioni di ipersensibilità. Diminuisce l'attivazione degli eosinofili ed il loro flusso nella sede d'infiammazione.

#### 5.2 **Proprietà farmacocinetiche**

##### Assorbimento

Dopo somministrazione orale l'assorbimento del ketotifene è praticamente completo. Tuttavia, la sua biodisponibilità è di circa il 50% a causa di un effetto di primo passaggio epatico.

La concentrazione plasmatica massima (C<sub>max</sub>) del ketotifene si raggiunge nell'adulto dopo 2-4 ore se somministrato in capsule, in un tempo minore (intorno alle 2 ore) se somministrato come sciroppo. Nel bambino il picco di massima concentrazione si raggiunge in 1-2 ore. Somministrato in compresse a rilascio prolungato il picco di massima concentrazione si raggiunge dopo 3-6 ore.

L'insorgenza dell'effetto terapeutico di profilassi varia da 4 a 12

settimane.

### Distribuzione

Il legame con le proteine plasmatiche è del 75%.

### Biotrasformazione

Il ketotifene è metabolizzato dal fegato con processi di glucuroconiugazione (principale metabolita inattivo è il ketotifene-N-glucuronide) e demetilazione (metabolita attivo nor-ketotifene).

### Eliminazione

L'eliminazione del ketotifene è bifasica, con una emivita breve di 3-5 ore ed una prolungata di circa 21 ore. Il 60-70% della dose è eliminata attraverso il rene, prevalentemente sotto forma di metaboliti inattivi, entro le 48 ore. Dal 30 al 40% della dose è eliminata con le feci. La clearance totale è di 3,61 L/hr/kg. Nei bambini il meccanismo del metabolismo è identico a quello degli adulti, presentano tuttavia una clearance superiore e quindi la posologia del ketotifene consigliata per i bambini di età superiore ai tre anni è la stessa di quella proposta per gli adulti.

### Effetto del cibo

La biodisponibilità di Zaditen non è influenzata dall'assunzione del cibo. Tuttavia, la somministrazione durante i pasti produce un rallentamento ed un conseguente contemporaneo prolungamento del processo di assorbimento rispetto a quello che si osserva dopo la somministrazione di Zaditen a digiuno.

### Popolazioni speciali

#### Bambini

Il modello di metabolismo nei bambini è lo stesso degli adulti, ma la clearance è maggiore nei bambini sotto i 3 anni d'età. Pertanto, la dose di ketotifene per chilogrammo è più alta nei bambini che negli adulti.

I bambini di età superiore ai 3 anni richiedono pertanto la stessa dose giornaliera degli adulti.

#### Insufficienza epatica

Non sono disponibili dati sull'effetto del ketotifene nei pazienti con insufficienza epatica. Poiché il ketotifene viene metabolizzato nel fegato e la sua glucuronidazione può essere compromessa in caso di insufficienza epatica grave, i pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati, in quanto la clearance del ketotifene potrebbe essere ridotta nei pazienti con grave insufficienza epatica, pertanto non si può escludere la possibilità di un accumulo del farmaco.

#### Insufficienza renale

Non sono disponibili dati sull'effetto del ketotifene nei pazienti con insufficienza renale.

Considerando che il 60-70% della dose viene escreto nelle urine sotto forma di metaboliti, i pazienti con grave compromissione della funzionalità renale devono essere attentamente monitorati, in quanto l'entità dell'accumulo dei metaboliti nei pazienti con [insufficienza renale](#) non è stata studiata.

### 5.3 **Dati preclinici di sicurezza**

#### **Tossicità acuta**

Negli studi di tossicità acuta del ketotifene nel topo, ratto e coniglio la DL<sub>50</sub> per somministrazione orale è risultata > 300 mg/kg e compresa tra 5 e 20 mg/kg dopo somministrazione e.v. Gli eventi avversi indotti in seguito a sovradosaggio sono stati dispnea ed eccitazione motoria seguite da spasmi e sonnolenza. I sintomi tossici si manifestano rapidamente e scompaiono entro qualche ora; non ci sono evidenze di effetti cumulativi o ritardati.

#### **Mutagenesi**

Il ketotifene e/o i suoi metaboliti sono risultati privi di potenziale genotossico in vitro, come dimostrato nei test di mutazione genetica e nella salmonella typhimurium, nel test dell'aberrazione cromosomica nelle cellule di hamster cinese V79, o nel test di riparazione del DNA nelle colture di epatociti di ratto. Nessuna attività clastogenica è stata osservata in vivo (analisi citogenica delle cellule di midollo osseo nell'hamster cinese, test del micronucleo nel topo). Allo stesso modo, nessun effetto mutageno è stato evidenziato nelle cellule germinali di topo maschio nel test del dominante letale.

#### **Cancerogenesi**

Nei ratti trattati in modo continuativo con la dieta per 24 mesi, la massima dose tollerata di 71 mg/kg/die di ketotifene non ha dimostrato alcun potenziale carcinogenico. Nessuna evidenza di effetti tumorigeni si è verificata nel topo trattato fino a 88 mg/kg per 74 settimane.

#### **Tossicità riproduttiva**

Nessun potenziale embriotossico dovuto a ketotifene si è manifestato nel ratto o nel coniglio. Nel ratto maschio trattato per 10 settimane (durata maggiore di un ciclo spermatogenico completo) prima dell'accoppiamento, la dose tollerata di 10 mg/kg/die non ha influenzato la fertilità.

Il trattamento di ratti maschi alla dose tossica di 50 mg/kg/die per via orale per 10 settimane prima dell'accoppiamento ha causato riduzione della fertilità. La fertilità non è stata alterata a dosi considerate rilevanti per l'uso umano.

Nel ratto femmina la fertilità, lo sviluppo prenatale, la gravidanza, l'allattamento della nidiata non sono stati influenzati dal trattamento con ketotifene a dosi orali fino a 50 mg/kg/die, sebbene una tossicità non specifica per le femmine gravide sia stata osservata a dosi >10 mg/kg. Solo a queste dosi si sono riscontrate diminuzioni nella sopravvivenza di nati e nell'incremento del peso corporeo durante i primi giorni dello sviluppo post-natale alla dose più alta di 50 mg/kg/die.

Nessuna reazione avversa imputabile al trattamento è stata osservata nella fase perinatale.

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

**6.1 Elenco degli eccipienti**

Aroma fragola, sodio propile paraidrossibenzoato, sodio metile paraidrossibenzoato, acido citrico anidro, sodio fosfato bibasico anidro, maltitolo liquido, acqua depurata.

**6.2 Incompatibilità**

Nessuna.

**6.3 Periodo di validità**

3 anni

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore ai 30°C

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro contenente: 200 ml sciroppo; cucchiaino dosatore

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.  
Viale Shakespeare, 47 - 00144 Roma

**Concessionaria per l'Italia**

BIOFUTURA PHARMA S.p.A.

Via Pontina km 30,400 - 00071 Pomezia (Roma)

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n. 024574030

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 04 febbraio 1982

Data del rinnovo più recente: 01 giugno 2010

**11. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZADITEN

0.25 mg/ml collirio, soluzione.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di prodotto contiene 0.345 mg di ketotifene fumarato pari a 0.25 mg di ketotifene

Ciascuna goccia contiene 8.5 µg di ketotifene fumarato

Eccipiente con effetti noti : Benzalconio cloruro (0.1 mg/ml)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione

colore chiaro, tendente al giallo.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della congiuntivite allergica stagionale.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti, anziani e bambini (oltre i 3 anni): una goccia di ZADITEN nel sacco congiuntivale due volte al dì.

*Contenuto e contenitore restano sterili fino all'apertura della chiusura originale. Per evitare il rischio di contaminazione non toccare nessuna superficie con la punta del contagocce.*

La sicurezza e l'efficacia di Zaditen in bambini di età fino a 3 anni non è stata ancora definita.

#### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

#### 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Dal momento che il benzalconio cloruro contenuto nella formulazione di Zaditen come conservante può alterare le lenti a contatto morbide, si consiglia ai pazienti di rimuoverle prima dell'instillazione del collirio e di attendere 15 minuti prima di rimetterle. Il benzalconio cloruro potrebbe decolorare le lenti a contatto morbide.

Benzalconio cloruro può causare irritazione oculare.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Se si sta facendo uso di altri medicinali oculari, si devono far intercorrere almeno 5 minuti tra un'applicazione e l'altra.

La somministrazione orale di ketotifene può potenziare gli effetti dei farmaci depressivi sul SNC degli antistaminici e dell'alcool. Anche se questi fenomeni non sono stati osservati con ZADITEN, la possibilità di tali effetti non può essere esclusa.

#### **4.6 Gravidanza ed allattamento**

Non disponiamo di dati clinici sull'uso del ketotifene collirio in gravidanza. Studi animali con dosi orali tossiche, hanno mostrato un incremento della mortalità pre- e postnatale, ma non hanno evidenziato effetti teratogeni. I livelli sistemici di ketotifene dopo l'applicazione oftalmica sono molto più bassi di quelli raggiunti dopo somministrazione orale. Si dovrebbe comunque usare cautela nel prescrivere il medicinale a donne incinte.

##### **Allattamento**

Anche se i dati di studi su animali dopo somministrazione orale dimostrano l'escrezione del principio attivo nel latte materno, è improbabile che la somministrazione topica nella donna possa produrre quantità di principio attivo rilevabili nel latte materno. Le madri che usano ZADITEN collirio possono quindi allattare al seno.

##### **Fertilità**

Non sono disponibili dati relativi agli effetti del ketotifene fumarato sulla fertilità nell'essere umano.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine**

Se un paziente ha visione offuscata o sonnolenza, deve astenersi dalla guida di veicoli e dall'utilizzo di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Per ciascuna reazione avversa, la corrispondente categoria di frequenza si basa sulle seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario  
Effetti non comuni: ipersensibilità

Patologie del sistema nervoso:  
Effetti non comuni: mal di testa

Patologie dell'occhio:  
Effetti comuni: irritazione oculare, dolore oculare, cheratite superficiale puntata

Effetti non comuni: visione offuscata (durante l'instillazione), occhio secco, disturbi palpebrali, congiuntiviti, fotofobia, emorragie congiuntivali

Patologie gastrointestinali  
Effetti non comuni: secchezza delle fauci

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo  
Effetti non comuni: rash, eczema, orticaria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione  
Effetti non comuni: sonnolenza

### **Reazioni avverse dall'esperienza post-marketing (frequenza non nota)**

Sono state osservate anche le seguenti reazioni avverse post-marketing : reazioni di ipersensibilità incluse reazioni allergiche locali (in prevalenza dermatiti da contatto, gonfiore della zona oculare, prurito palpebrale ed edema), reazioni allergiche sistemiche con inclusi gonfiore/edema facciale (in alcuni casi associate a dermatiti da contatto) e riacutizzazioni di condizioni allergiche pre-esistenti quali asma ed eczema.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del farmaco. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

L'assunzione orale del contenuto del flacone da 5 ml sarebbe equivalente a 1,25 mg di ketotifene, pari al 60% di una dose orale giornaliera raccomandata per un bambino di 3 anni. I risultati clinici non hanno indicato segni o sintomi gravi dopo l'ingestione di una dose fino a 20 mg di ketotifene.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: prodotti oftalmologici, altri antiallergici  
Codice ATC: S01GX08 (codice proposto)

Il ketotifene è un antagonista del recettore istaminico H1. Studi in vivo su animali e in vitro suggeriscono inoltre un'azione stabilizzante sulle mastocellule e di inibizione sull'infiltrazione, l'attivazione e la degranolazione degli eosinofili.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

In uno studio di farmacocinetica condotto su 18 volontari sani con ZADITEN collirio, i livelli plasmatici di ketotifene dopo la somministrazione oculare ripetuta per 14 giorni erano sostanzialmente inferiori al limite di quantificabilità (20 pg/ml).

Dopo la somministrazione orale, il ketotifene viene eliminato in due fasi, con una emivita iniziale più breve di 3 - 5 ore ed una terminale più lunga di 21 ore. Circa l'1% del principio attivo viene escreto in forma immodificata con l'urina entro 48 ore e per il 60 - 70% sotto forma di metaboliti del ketotifene. Il metabolita principale è il ketotifene-N-glucuronide che è praticamente inattivo.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano alcun rischio specifico di rilievo per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità da dose ripetuta, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità sulla riproduzione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Benzalconio cloruro  
Glicerolo (E 422),  
idrossido di sodio (E 524),  
acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

Flacone chiuso: 2 anni.  
Dopo l'apertura: 28 giorni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperature non superiori ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Il flacone è un contenitore bianco di LDPE con contagocce di LDPE trasparente e il tappo bianco di HDPE con un sistema di sicurezza per l'apertura. Il flacone contiene 5 ml di collirio, soluzione

### **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

Non sono richieste particolari istruzioni.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE SPA VIALE SHAKESPEARE, 47,  
00144 - ROMA

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC n: 024574105/M

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

19/06/2001/30/06/2005

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zaditen 0,25 mg/ml collirio, soluzione in contenitori monodose.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

0,4 ml di prodotto contengono 0.138 mg di ketotifene fumarato pari a 0,1 mg di ketotifene.

Ciascuna goccia contiene 9,5 microgrammi di ketotifene fumarato.  
Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Collirio, soluzione in contenitori monodose di colore chiaro, tendente al giallo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della congiuntivite allergica stagionale.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti, anziani e bambini (oltre i 3 anni): una goccia di ZADITEN nel sacco congiuntivale due volte al dì. Il contenuto di un contenitore monodose è sufficiente per una somministrazione in entrambi gli occhi.

*Contenuto e contenitore restano sterili fino all'apertura della chiusura originale. Per evitare il rischio di contaminazione non toccare nessuna superficie con la punta del contenitore monodose.*

*La sicurezza e l'efficacia di Zaditen non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 3 anni*

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al ketotifene o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Non pertinente.

### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Se si sta facendo uso di altri medicinali oculari, si devono far intercorrere almeno 5 minuti tra un'applicazione e l'altra.

La somministrazione orale di ketotifene può potenziare gli effetti dei farmaci depressivi sul SNC degli antistaminici e dell'alcool. Anche se questi fenomeni non sono stati osservati con ZADITEN, la possibilità di tali effetti non può essere esclusa.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento**

##### **Gravidanza**

Non disponiamo di dati clinici sull'uso del ketotifene collirio in gravidanza. Studi animali con dosi orali tossiche, hanno mostrato un incremento della mortalità pre- e postnatale, ma non hanno evidenziato effetti teratogeni. I livelli sistemici di ketotifene dopo l'applicazione oftalmica sono molto più bassi di quelli raggiunti dopo somministrazione orale. Si dovrebbe comunque usare cautela nel prescrivere il medicinale a donne incinte.

##### **Allattamento**

Anche se i dati di studi su animali consecutivi a somministrazione orale dimostrano l'escrezione del principio attivo nel latte materno, è improbabile che la somministrazione topica nella donna possa produrre quantità di principio attivo rilevabili nel latte materno. Le madri che usano ZADITEN collirio possono quindi allattare al seno.

##### **Fertilità**

Non sono disponibili dati relativi agli effetti del ketotifene fumarato sulla fertilità nell'essere umano.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine**

Se un paziente ha visione offuscata o sonnolenza, deve astenersi dalla guida di veicoli e dall'utilizzo di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse sono raggruppate in base alla frequenza, secondo la seguente convenzione:

molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: ipersensibilità

Patologie del sistema nervoso:

Non comune: mal di testa

Patologie dell'occhio:

Comune: irritazione oculare, dolore oculare, cheratite puntata, erosione epiteliale corneale puntata

Non comune: visione offuscata (durante l'instillazione), secchezza oculare, disturbi palpebrali, congiuntiviti, fotofobia, emorragie congiuntivali.

Patologie gastrointestinali

Non comune: secchezza della bocca

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: rash, eczema, orticaria

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune: sonnolenza

### **Reazioni avverse dall'esperienza post-marketing (frequenza non nota):**

reazioni di ipersensibilità incluse reazioni allergiche locali (in prevalenza dermatiti da contatto, gonfiore della zona oculare, prurito palpebrale ed edema), reazioni allergiche sistemiche con inclusi gonfiore/edema facciale (in alcuni casi associate a dermatiti da contatto) e riacutizzazioni di condizioni allergiche pre-esistenti quali asma ed eczema.

### **Segnalazione delle sospette reazioni avverse.**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

L'assunzione orale del contenuto di un contenitore monodose sarebbe equivalente a 0.1 mg di ketotifene, pari al 5% di una dose orale giornaliera raccomandata per un bambino di 3 anni. I risultati clinici non hanno indicato segni o sintomi gravi dopo l'ingestione di una dose fino a 20 mg di ketotifene.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: prodotti oftalmologici, altri antiallergici  
Codice ATC: S01GX08

Il ketotifene è un antagonista del recettore istaminico H1. Studi in vivo su animali e in vitro suggeriscono inoltre un'azione stabilizzante sulle mast-cellule e di inibizione sull'infiltrazione, l'attivazione e la degranolazione degli eosinofili.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

In uno studio di farmacocinetica condotto su 18 volontari sani con ZADITEN collirio, i livelli plasmatici di ketotifene dopo la somministrazione oculare ripetuta per 14 giorni erano sostanzialmente inferiori al limite di quantificabilità (20 pg/ml).

Dopo la somministrazione orale, il ketotifene viene eliminato in due fasi, con una emivita iniziale più breve di 3 - 5 ore ed una terminale più lunga di 21 ore. Circa l'1% del principio attivo viene escreto in forma immodificata con l'urina entro 48 ore e per il 60 - 70% sotto forma di metaboliti del ketotifene. Il metabolita principale è il ketotifene-N-glucuronide che è praticamente inattivo.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano alcun rischio specifico di rilievo per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità da dose ripetuta, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità sulla riproduzione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Glicerolo (E 422),  
idrossido di sodio,  
acqua per preparazioni iniettabili iniettabili.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

In blister/bustina chiuso: 2 anni.

Dopo l'apertura del blister/bustina: 28 giorni.

Contenitore monodose conservato nella scatola senza blister/bustina: 3 mesi

*Dopo l'apertura, il contenuto del contenitore monodose deve essere utilizzato immediatamente.*

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperature non superiori ai 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto della confezione**

Il contenitore monodose è un contenitore di LDPE trasparente. Ogni blocco da 5 contenitori monodose è contenuto in un blister di PVC, alluminio e poliamide sigillato con un foglio di alluminio e uno strato di carta o una bustina di polietilene, alluminio e poliestere. Confezioni da: 5, 10, 20, 30, 50, 60 contenitori monodose.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Non sono richieste particolari istruzioni.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.  
Viale Shakespeare, 47  
00144 Roma

## 8. NUMERO Dell'Autorizzazione all'immissione in commercio

024574055	"0,25 mg/ml collirio soluzione"	5
contenitori monodose da 0,4 ml in blister PVC/Al o bustina di polietilene, alluminio e poliestere		
024574117	"0,25 mg/ml collirio soluzione"	10
contenitori monodose da 0,4 ml in blister PVC/Al o bustina di polietilene, alluminio e poliestere		
024574067	"0,25 mg/ml collirio soluzione"	20
contenitori monodose da 0,4 ml in blister PVC/Al o bustina di polietilene, alluminio e poliestere		
024574079	"0,25 mg/ml collirio soluzione"	30
contenitori monodose da 0,4 ml in blister PVC/Al o bustina di polietilene, alluminio e poliestere		
024574081	"0,25 mg/ml collirio soluzione"	50
contenitori monodose da 0,4 ml in blister PVC/Al o bustina di polietilene, alluminio e poliestere		
024574093	"0,25 mg/ml collirio soluzione"	60
contenitori monodose da 0,4 ml in blister PVC/Al o bustina di polietilene, alluminio e poliestere		

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

19/06/2001-30/06/2010

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

01/08/2014

Agenzia Italiana del Farmaco