

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Chetotifene Mylan Generics 2 mg compresse a rilascio prolungato

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene: 2,75 mg di chetotifene fumarato acido (pari a 2 mg di chetotifene).

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene 36,50 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Chetotifene Mylan Generics è indicato negli adulti e nei bambini a partire da tre anni per il trattamento sintomatico della rinite allergica.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Adulti*

2 mg una volta al giorno, preferibilmente la sera. Se necessario, 2 mg due volte al giorno (mattino e sera, intervallo di 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.

##### *Popolazione pediatrica*

Bambini sopra i tre anni e adolescenti: 2 mg una volta al giorno, 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 chetotifene 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 chetotifene 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

Le compresse devono essere ingoiate intere.

### **4.3 Controindicazioni**

- -Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- -Epilessia
- -Pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici orali
- -Allattamento al seno.

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

Il chetotifene non è efficace per la prevenzione o il trattamento degli attacchi acuti d'asma.

Farmaci antiasmatici sintomatici e a scopo profilattico usati in precedenza non devono mai essere interrotti bruscamente all'inizio di un trattamento a lungo termine con Chetotifene Mylan Generics. Questa precauzione vale soprattutto per i corticosteroidi a causa della possibile comparsa di insufficienza surrenalica in pazienti steroide-dipendenti. In tali casi, il ripristino di una normale funzionalità dell'asse ipofisi-surrene può richiedere fino ad un anno.

Può verificarsi trombocitopenia in pazienti che assumono Chetotifene Mylan Generics in concomitanza con farmaci antidiabetici orali (biguanidi). La somministrazione concomitante di questi farmaci deve pertanto essere evitata.

Sono stati segnalati casi molto rari di convulsioni durante la terapia con Chetotifene Mylan Generics. Poiché Chetotifene Mylan Generics può abbassare la soglia convulsiva, deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi positiva per epilessia.

In caso di calo dell'attenzione, dovuto all'effetto sedativo di Chetotifene Mylan Generics, la dose deve essere ridotta.

I pazienti devono essere monitorati per la possibile comparsa di forte sonnolenza, presente soprattutto nei primi giorni di terapia. Questa 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 a rilascio prolungato contengono lattosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

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

Chetotifene Mylan Generics può potenziare gli effetti dei farmaci che deprimono il Sistema Nervoso Centrale, degli antistaminici, degli anticoagulanti e dell'alcol.

L'assunzione contemporanea di farmaci antidiabetici orali (biguanidi) e Chetotifene Mylan Generics deve essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

Il chetotifene aumenta l'effetto dei broncodilatatori; pertanto occorre ridurre la frequenza d'uso di questi ultimi qualora vengano somministrati contemporaneamente a Chetotifene Mylan Generics.

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

#### Gravidanza

Sebbene negli animali il chetotifene sia risultato privo di effetti sulla gravidanza e sullo sviluppo peri- e post-natale ai livelli di dosaggio tollerati dalle madri, la sicurezza di questo farmaco in gravidanza non è stata stabilita nell'uomo. Pertanto Chetotifene Mylan Generics deve essere somministrato a donne in gravidanza solo in circostanze di effettiva necessità.

#### Allattamento

Il chetotifene viene escreto nel latte materno dei ratti. Si ritiene che questo farmaco sia escreto anche nel latte materno umano, pertanto le madri che assumono Chetotifene Mylan Generics non devono allattare al seno.

#### Fertilità

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

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

Chetotifene Mylan Generics altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Questo si verifica maggiormente nei primi giorni di trattamento, nei quali la capacità di reazione dei pazienti può risultare diminuita.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati sono riportati secondo la convenzione MedDRA sulla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per Sistemi e Organi (SOC)	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Infezioni ed infestazioni		cistite			
Disturbi del sistema immunitario				eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, gravi reazioni cutanee	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			aumento di peso		
Disturbi psichiatrici**	eccitazione, irritabilità, insonnia, nervosismo				
Patologie del sistema nervoso		capogiri*	sedazione*		convulsioni, sonnolenza*, cefalea
Patologie gastrointestinali		bocca secca*			vomito, nausea
Patologie				epatite, aumento	

epatobiliari				degli enzimi epatici	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					eruzione cutanea, orticaria

\*-Sonnolenza, sedazione, bocca secca e capogiri possono verificarsi all'inizio del trattamento e scompaiono spontaneamente dopo alcuni giorni di terapia.

\*\*I sintomi di stimolazione del SNC, come eccitazione, irritabilità, insonnia e nervosismo sono stati 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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

## 4.9 Sovradosaggio

### Sintomi

I principali sintomi di un sovradosaggio acuto comprendono: sonnolenza, fino a grave sedazione; capogiri, confusione e disorientamento; bradicardia o tachicardia, ipotensione; ipereccitabilità o convulsioni, soprattutto nei bambini; dispnea o depressione respiratoria; coma reversibile.

### Trattamento

Il trattamento deve essere sintomatico. L'emesi non è raccomandata per il rischio di convulsioni. Se il farmaco è stato preso da poco tempo, si può considerare la possibilità della lavanda gastrica e la somministrazione di carbone attivo. Se necessario, effettuare un trattamento sintomatico e il monitoraggio del sistema cardiocircolatorio; se sono presenti eccitazione o convulsioni, possono essere somministrati barbiturici o benzodiazepine a breve durata d'azione.

Chetotifene Mylan Generics non può essere eliminato tramite dialisi.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

#### Meccanismo d'azione

Chetotifene Mylan Generics è un antistaminico che inibisce in modo non competitivo i recettori istaminici H<sub>1</sub>. Chetotifene Mylan Generics 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'inflammazone.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

#### Assorbimento

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

La concentrazione plasmatica massima ( $C_{max}$ ) del chetotifene 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 chetotifene è metabolizzato dal fegato con processi di glucuroconiugazione (principale metabolita inattivo è il chetotifene-N-glucuronide) e demetilazione (metabolita attivo nor-chetotifene).

#### Eliminazione

L'eliminazione del chetotifene è bifasica con un'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 chetotifene 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 chetotifene a rilascio prolungato, più basso di quello ottenuto in seguito all'assunzione di chetotifene 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 chetotifene 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 chetotifene 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 chetotifene nei pazienti con insufficienza epatica. Poiché il chetotifene viene metabolizzato nel fegato e la sua glucuronazione 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 chetotifene 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 chetotifene 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 chetotifene 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 chetotifene 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 chetotifene 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 chetotifene 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. Nel ratto femmina la fertilità, lo sviluppo prenatale, la gravidanza, l'allattamento della nidiata non sono stati influenzati dal trattamento con chetotifene 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**

Lattosio monoidrato, cellulosa acetofalato, idrossipropilmetilcellulosa, silice precipitata, magnesio stearato, talco, polietilenglicole 6000, titanio biossido (E171), ossido di ferro giallo (E172).

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

Blister da 15 compresse.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

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

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

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

2 mg compresse a rilascio prolungato - 15 compresse AIC n. 033799038

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

04/01/2000

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**