

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CHETOFEN 2 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CHETOFEN 2 mg compresse a rilascio prolungato:

Una compressa contiene:

Principio attivo:

ketotifene fumarato acido mg 2,75

pari a 2 mg di ketotifene

Eccipienti: contiene 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

Adulti: 2 mg una volta al dì preferibilmente la sera; se necessario 2 mg due volte al dì (mattina e sera, intervallo 12 ore).

Bambini sopra i 3 anni: 2 mg una volta al giorno, preferibilmente la sera.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota al ketotifene o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere Elenco degli eccipienti);
epilessia;
pazienti in trattamento con farmaci antidiabetici orali;
allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso

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

All'inizio del trattamento a lungo termine con CHETOFEN i farmaci anti-asmatici sintomatici e profilattici precedentemente usati non devono essere interrotti bruscamente. Questa precauzione vale soprattutto per i corticosteroidi sistemici, a causa di una 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 nei pazienti che assumono CHETOFEN contemporaneamente a farmaci antidiabetici orali. Si deve quindi evitare la somministrazione concomitante di questi farmaci.

Molto raramente sono state riportate convulsioni durante il trattamento con CHETOFEN. Dato che CHETOFEN può abbassare la soglia convulsiva, questo deve essere usato con cautela nei pazienti con storia 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 anche paragrafo 4.7). In caso di ridotta attenzione, che può essere dovuta all'effetto sedativo di CHETOFEN, la dose deve essere ridotta.

Durante la terapia con CHETOFEN si sconsiglia l'uso di bevande alcoliche e di farmaci deprimenti 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 di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

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

In pazienti che assumono CHETOFEN in concomitanza con farmaci antidiabetici orali si può verificare trombocitopenia. La somministrazione contemporanea di farmaci antidiabetici orali e CHETOFEN deve essere evitata, (vedere paragrafo 4.4, Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso). Il ketotifene aumenta l'effetto dei broncodilatatori, pertanto, occorre ridurre la frequenza d'uso di questi ultimi, qualora siano somministrati contemporaneamente al CHETOFEN.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Anche se gli studi sugli animali non hanno evidenziato effetti sulla gravidanza e sullo sviluppo peri- e post-natale a carico del ketotifene ai livelli di dosaggio tollerati dalle madri, pur dimostrando la capacità di attraversare la placenta, la sua sicurezza sulla gravidanza umana non è stata stabilita. In mancanza di dati sull'uomo, l'uso di CHETOFEN in gravidanza deve essere fatto solo in caso di effettiva necessità e sotto stretto controllo medico.

Allattamento

Il ketotifene è escreto nel latte materno di ratto. Si presume che questo farmaco sia escreto anche nel latte materno, quindi le madri che assumono CHETOFEN non devono allattare.

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

Nei primi giorni di trattamento con CHETOFEN, le reazioni dei pazienti possono risultare diminuite per cui occorre prudenza nella guida di veicoli o nella manovra di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono classificate in base alla frequenza, in ordine decrescente di frequenza secondo 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 ($<1/10.000$), compresi casi isolati. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono classificate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1

Infezioni e infestazioni

Non comune: cistite

Disturbi del sistema immunitario

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

Alterazioni del metabolismo e della nutrizione

Raro: aumento di peso

Disturbi psichiatrici

Comune: eccitazione, irritabilità, insonnia, nervosismo

Patologie nervose

Non comune: vertigini

Raro: sedazione

Patologie gastrointestinali

Non comune: secchezza delle fauci

Alterazioni del sistema epatobiliare

Molto raro: epatite, aumento degli enzimi epatici

Sonnolenza e sedazione, secchezza delle fauci e vertigini possono verificarsi all'inizio del trattamento, ma di solito scompaiono spontaneamente con il proseguimento della terapia. Sono stati segnalati casi di

nausea, vomito, cefalea, convulsioni, orticaria e rash cutaneo. I sintomi di stimolazione del SNC quali eccitazione, irritabilità, insonnia e nervosismo, sono stati osservati soprattutto nei bambini.

4.9 Sovradosaggio

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

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 può essere utile. Se necessario, sono raccomandati un trattamento sintomatico e il monitoraggio del sistema cardiocircolatorio. Se sono presenti eccitazione o convulsioni, possono essere somministrate benzodiazepine o barbiturici a breve durata d'azione.

CHETOFEN non può essere eliminato con la dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà Farmacodinamiche

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

CHETOFEN è un antistaminico che inibisce in modo non competitivo i recettori istaminici H₁. CHETOFEN ha anche un'attività stabilizzante i 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

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento del ketotifene è praticamente completo. Tuttavia la sua biodisponibilità è circa il 50% a causa dell'effetto di primo passaggio epatico. La biodisponibilità del farmaco non è influenzata dalla presenza di cibo.

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 e il picco di massima concentrazione si raggiunge dopo 3-6 ore. L'insorgenza dell'effetto terapeutico di profilassi varia da 4 a 12 settimane. Il legame con le proteine plasmatiche è del 75%.

L'eliminazione del ketotifene è bifasica con un'emivita breve di 3-5 ore ed una prolungata di circa 21 ore. Il ketotifene è metabolizzato dal fegato con processi di glucuroconiugazione (principale metabolita inattivo è il ketotifene-N-glucuronide) e demetilazione (metabolita attivo nor-ketotifene).

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.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

Negli studi di tossicità acuta del ketotifene nel topo, ratto e coniglio la DL₅₀ 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.

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

Compresse a rilascio prolungato: lattosio, cellulosa acetofalato, ipromellosa, silice precipitata, magnesio stearato, talco, polietilenglicole 6000, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Nessuna.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse: 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

S.F. GROUP S.R.L. – Via Beniamino Segre, 59 – 00134 Roma (RM)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHETOFEN 2 mg compresse a rilascio prolungato, 15 compresse A.I.C. n. 033831037

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28 Gennaio 2000/13 Dicembre 2010

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO