# 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



Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 deprimenti 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 galattosio, da deficit totale di 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**



Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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 C*lassificazione per Sistemi e Organi* (SOC) di MedDRA ed elencate in ordine decrescente di frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 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



Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

*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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

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 $H_1$. 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



Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 Zatiden 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



Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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 $DL_{50}$ 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 pima 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



Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Alfasigma S.p.A. - Via Ragazzi del ’99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

## 8. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 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



Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
*Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

## 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:
maltilolo liquido 800 mg
sodio metile paraidrossibenzoato 0,7 mg
sodio propile paraidrossibenzoato 0,3 mg
alcol benzilico (contenuto nell'aroma) 0,013 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 cucchiaio 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.



Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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 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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1 ml di sciroppo, cioè essenzialmente "senza sodio".
Questo medicinale contiene 0,013 mg di alcol benzilico per 1 ml di sciroppo. Alcol



Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

benzilico può causare reazioni allergiche. L'alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro agonico) nei bambini piccoli. Non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità. Rischio aumentato nei bambini piccoli a causa di accumulo.
Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

## 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 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 (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 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



Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

**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
https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

## 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.



Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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 $H_1$. 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 ($C_{max}$) 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.



Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*

Agenzia Italiana del Farmaco

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 prolungamento del processo di assorbimento rispetto a quello che si osserva dopo la somministrazione di Zatiden 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 $DL_{50}$ 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.



Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

*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 pima 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 (contiene alcol benzilico), 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; cucchiaio dosatore.

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento
Nessuna istruzione particolare.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Alfasigma S.p.A. - Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)



Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022
*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*
Agenzia Italiana del Farmaco

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

AIC 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



Documento reso disponibile da AIFA il 24/05/2022

*Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).*