

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. Tıbbi farmasötik ürünün adı

Zaditen

2. Kalitatif ve kantitatif terkibi

Bir tablet 1 mg ketotifen (hidrojen fumarat halinde) içerir.

3. Farmasötik formu

Tablet

4. Klinik bilgiler

4.1. Terapötik Endikasyonu

- Uzun süreli koruyucu olarak;
 - bronşiyal astım (mikst dahil bütün formları)
 - allerjik bronşit
 - saman nezlesine eşlik eden astmatik semptomlar

Zaditen yerleşmiş astım nöbetlerinin bertaraf edilmesinde etkili değildir.

- Multisistem allerjik rahatsızlıkların tedavi ve korunmasında:
 - akut ve kronik ürtiker
 - atopik dermatit
 - allerjik rinit ve konjonktivit

4.2. Pozoloji ve kullanım şekli

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Erişkinler: Günde 2 kez 1(1mg) tablettir (sabah ve akşam). Sedasyona yatkın kişilerde, tedavinin birinci haftasında, günde 2 kez 1/2 tablet veya sadece akşam alınacak 1 tabletle tedaviye başlanması ve tam tedavi dozuna tedricen çıkılması önerilir.

Gereğinde doz, günde 2'ye bölünmüş halde 4 mg'a (2x2 tablet) çıkarılabilir. Daha yüksek dozda etkinin de daha hızlı başlaması beklenir.

Çocuklar:

6 ay - 3 yaş arası: Damla veya şurup formu kullanılır.

3 yaşın üzeri: Günde 2 defa 1 mg (1 tablet veya 5 ml şurup) veya akşamları 1 SRO tablet (2 mg) verilir.

Çocuklarda uygulama

Klinik gözlemler, farmakokinetik bulguları destekleyici nitelikte olup, tedavide optimum sonuca ulaşmak için, çocukların vücut ağırlığı bazında (mg/kg) erişkin

dozundan daha fazlasına gereksinim duyduklarını göstermektedir. Bu yüksek dozlar, düşük dozlar kadar iyi tolere edilir (Farmakolojik özellikleri bölümüne bakınız).

Not: Bronşiyal astım profilaksisinde tam terapötik etkiye ulaşabilmek için birkaç hafta tedavi uygulanması gerekebilir. Birkaç haftada hastadan yeterli cevap alınamamışsa, tedaviye en az 2-3 ay devam edilmelidir.

Birlikte bronkodilatör uygulanması: Eğer Zaditen ile birlikte bronkodilatörler de kullanılıyorsa, bronkodilatör kullanım sıklığı azaltılabilir.

Zaditen kullanımının kesilmesi gerektiğinde ilaç, 2-4 haftalık bir sürede, yavaş yavaş bırakılmalıdır. Astım semptomları tekrar oluşabilir.

Yaşlılarda uygulama

Zaditen ile deneyim yaşlı hastalarda özel önlemlere gerek olmadığını göstermiştir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Ketotifen veya formülasyonundaki maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık.

4.4. Özel uyarılar ve özel kullanım tedbirleri

Uzun süreli Zaditen tedavisi başlatıldığında halen kullanılmakta olan semptomatik ve profilaktik antiastmatik ilaçlar birdenbire bırakılmamalıdır. Bu, özellikle sistemik kortikosteroid kullanan hastalarda gereklidir, çünkü, steroide bağımlı hastalarda var olması muhtemel adrenokortikal yetersizlik nedeniyle, strese karşı normal hipofiz-adrenal yanıtının düzelmesi bazı olgularda 1 yıla kadar uzamaktadır.

Oral antidiyabetiklerle kullanıldığında çok ender olarak trombosit sayımında geri dönüşümlü bir azalma görülebilmektedir. Bu nedenle, birlikte oral antidiyabetik alan hastalarda trombosit sayımları izlenmelidir.

Zaditen tedavisi sırasında çok nadir olarak konvülsiyonlar bildirilmiştir. Zaditen nöbet eşiğini uyarabileceğinden epilepsi hikayesi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

4.5. Diğer ilaçlarla etkileşim ve diğer etkileşim türleri

Zaditen, MSS depresanları, antihistaminikler ve alkolün etkisini güçlendirebilir. Bu nedenle zorunlu olmadıkça kullanılmamalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyonda kullanımı

Gebelik kategorisi C'dir.

Anne hayvanlarda tolere edilen doz düzeylerinde, gebelik ve peri- ve post-natal süreçlere herhangi bir etkisinin olmadığı saptanmışsa da, insan gebeliğinde güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Bundan dolayı, Zaditen zorunluluk olmadıkça gebe kadınlara verilmemelidir.

Ketotifen sıçanda sütle atıldığından bu ilacın insan anne sütü ile de atıldığı tahmin edilmektedir, bu nedenle Zaditen alan anneler emzirmemelidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi

Zaditen ile tedavinin ilk birkaç gününde hastanın reaksiyonları bozulabilir, bu nedenle araba kullanırken veya makine vs. çalıştırırken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tedavinin başlangıcında sedasyon ve nadiren ağız kuruluğu ya da hafif baş dönmesi görülebilir, bu belirtiler genellikle tedavinin sürdürülmesi ile kendiliğinden kaybolur. Zaman zaman, eksitasyon, iritabilite, uykusuzluk ve sinirlilik gibi MSS stimülasyonu semptomları, özellikle çocuklarda görülebilir. Kilo artışı da bildirilmiştir.

Nadir olarak, Zaditen ile ilgili olarak sistit olguları bildirilmiştir. Çok nadiren Zaditen karaciğer enzimlerinde artışa ve hepatite neden olabilir. Tek tük olguda ciddi deri reaksiyonları (eritema multiforme, Steven-Johnson sendromu) bildirilmiş olup, sıklığı yaklaşık olarak, Zaditen kullanan 2 milyon hastada 1'dir.

4.9. Doz aşımı

Semptomlar: Akut aşırı doza bağlı başlıca semptomlar: Sersemlik hissinden ağır sedasyona kadar belirtiler; konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu; taşikardi ve hipotansiyon; özellikle çocuklarda hipereksitabilite veya konvülsiyonlar; reversibl komadır.

Tedavi: Semptomatiktir. İlaç kısa süre önce alınmışsa, mide boşaltılması değerlendirilmelidir. Aktif kömür uygulanması yararlı olabilir. Gerekirse semptomatik tedavi uygulanması ve kardiyovasküler sistemin izlenmesi önerilir; eğer eksitasyon veya konvülsiyon varsa, kısa etkili barbitüratlar veya benzodiyazepinler verilebilir.

5. Farmakolojik özellikler

5.1. Farmakodinamik özellikler

Ketotifen, enflamatuvar mediyatörler olarak bilinen belirli endojen maddelerin etkilerini inhibe ederek anti-allerjik etki gösteren bronkodilatör olmayan bir antiastmatik ilaçtır.

Ketotifen'in antiastmatik aktivitesine katkıda bulunan bazı özellikleri laboratuvar çalışmaları ile açıklanmıştır, bunlar:

- Histamin ve lökotrienler gibi allerjik mediyatörlerin salınımının inhibisyonu.
- İnsan rekombinan sitokinleri tarafından eozinofillerin olgunlaşmasının inhibisyonu ve böylece enflamatuvar odağa eozinofil akışının baskılanması.
- PAF (Trombosit aktive edici faktör) tarafından trombosit aktivasyonu ya da semptomimetik ilaç kullanımı veya allerjene maruz kalmayı takiben nöral aktivasyonun neden olduğu hava yolu aşırı duyarlılığı gelişiminin inhibisyonu.

Ketotifen, histamini (H₁) kompetitif olmayan bloke edici özelliğe sahip, güçlü antiallerjik etkili bir maddedir. Bu nedenle, klasik histamin (H₁) reseptör antagonistlerinin yerine de kullanılabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim ve biyoyararlanım

Oral uygulamadan sonra Zaditen'in tamamı yakını emilir. İlacın biyoyararlanımı, karaciğerde yaklaşık %50 ilk-geçiş etkisine bağlı olarak, yaklaşık %50dir. Maksimum plazma konsantrasyonuna 2 ila 4 saat içinde ulaşılır.

Dağılım

Proteine bağlanma %75'dir.

Biyotransformasyon

Ana metaboliti pratikte inaktif olan ketotifen-N-glukuronid'dir.

İlacın çocuklardaki metabolizması erişkinlerdekine benzerdir ancak çocuklarda klirens daha yüksektir. Bu nedenle 3 yaşın üzerindeki çocuklar, erişkinlerle aynı günlük doza gereksinim duyarlar.

Eliminasyon

Bifazik elimine edilen ketotifen'in kısa yarılanma ömrü 3 ila 5 saat, uzun yarılanma ömrü ise 21 saattir. Aktif maddenin %1'i 48 saat içinde idrarla değişmeden, %60-70'i ise metabolitleri şeklinde atılır.

Gıdanın etkisi

Zaditen'in biyoyararlanımı gıda ile birlikte alımı ile bir değişikliğe uğramaz.

5.3. Prelinik emniyet verileri

Akut toksisite

Ketotifenin fare, sıçan ve tavşandaki akut toksisite çalışmalarında LD₅₀ değerleri oral uygulamada 300mg/kg vücut ağırlığı nın üzerinde ve i.v. yoldan 5 ve 20mg/kg idi. Aşırı dozla indüklenen advers etkiler dispne ve spazmlar ve sersemlik hissinin izlediği motor eksitasyondur. Toksik bulgular hemen ortaya çıkmış ve bir kaç saatte yok olmuştur, birikici ya da geç etki kanıtı bulunmamıştır. Diğer çalışmalarda ketotifen oral LD₅₀ değeri sıçanda 161mg/kg olup Zaditen şurubun (LD₅₀ 31.1ml/kg) toksisitesinin sadece sorbitol bileşenine bağlı olduğu gösterilmiştir. 30 kg bir çocuğa uygulanan toplam 10 ml günlük doz 0.33ml/kg Zaditen şuruba eşdeğerdir ve 0.07mg/kg ketotifen bazı içerir ki bu yeterli genişlikte bir güvenlik aralığı sağlar.

Kobaylara intrakutan enjeksiyonda ketotifenin deri duyarlılaştırma potansiyeli ile ilgili hiç bir kanıtı rastlanmamıştır.

Mutajenite

Ketotifen ve/veya metabolitlerinin, *in vitro* *Salmonelle typhimurium* gen mutasyonu indüksiyonu, V79 Çin hamster hücrelerinde kromozom aberasyonu ya da sıçan hepatosit kültürlerinde primer DNA hasarı araştırmalarında genotoksik potansiyeli bulunmamıştır. Klastojenik etki *in vivo* (Çin hamsterinde kemik iliği hücrelerinin sitogenetik analizi, farede kemik iliği mikronükleusu assay) gözlemlenmemiştir.

Benzer şekilde erkek fare germ hücrelerinde dominan letal testte mutajenik etki görülmemiştir.

Karsinojenite

24 ay diyetle sürekli tedavi gören sıçanlarda ketotifenin maksimum tolere edilen günlük 71mg/kg dozlarının hiç bir karsinojenik potansiyeli ortaya çıkmamıştır. Diyetle 88mg/kg vücut ağırlığına kadar tedavi gören farelerde tümorojenik etki kanıtına rastlanmamıştır.

Reprodüktif toksisite

Sıçan veya tavşanlarda ketotifenin embriyotoksik veya teratojenik potansiyeli açığa çıkmamıştır. Çiftleşmeden önce 10 hafta (yani bir tam spermatogenik siklustan daha uzun) tedavi gören erkek sıçanda tolere edilen doz olan günde 10mg/kg dozda fertilitate etki görülmemiştir.

Gebe dişilerde 10mg/kg doz ve üzerinde spesifik olmayan toksisite gözlemlenmiş olduğu halde, oral uygulanan günlük 50mg/kg'a kadar dozlarda ketotifen tedavisi dişi sıçanda fertilitateyi, bebekte prenatal gelişmeyi, gebeliği ve anneden bağımsızlığı olumsuz etkilememiştir. Benzer şekilde tedavinin perinatal evrede de herhangi bir olumsuz etkisi görülmemiştir. Anneye toksisite nedeni ile, yüksek doz düzeyi olan 50mg/kg/gün dozda, post-natal gelişimin ilk günlerinde yavru sürvisi ve kilo alımında azalma saptanmıştır.

6. Farmasötik bilgiler

6.1. Yardımcı maddelerin kalitatif ve kantitatif miktarı

11.4 mg fumarik asit, 19.5 mg magnezyum stearat, 780 mg mısır nişastası ve 3059.1 mg laktoz içerir.

6.2. Üretimdeki temel proseslerin tanımı

Laktoz, ketotifen hidrojen fumarat karıştırılır, elenir ve aktif madde ön karışımı elde edilir. Laktoz ve mısır nişastası elenerek ön karışıma ilave edilir, karıştırılır. Mısır nişastası ve demineralize su, su banyosunda karıştırılarak hamurlaştırılır ve karışıma eklenerek mikserde karıştırılır, kurutulur, elenir ve granüle edilir. Mısır nişastası ve magnezyum stearat karıştırılır, elenir ve granülenin üzerine eklenerek son karışım karıştırılır ve tablet karışımı elde edilir. Baskı makinasında basılarak elde edilen çekirdeklere in-proses kontroller yapılır. Tabletler son olarak blisterlenir ve kutulanır.

6.3. Bitmiş ürün spesifikasyonları

| | |
|-----------------------------------|---|
| Görünüş | : Beyaz veya sarımsı beyaz, yuvarlak, düz, kenar eğimli, bölme çentiği ve H1 kodu bir yüzde, SANDOZ gravürü diğer yüzde |
| • Kalınlık | : 2.3 - 2.7 mm |
| • Çap | : 6.9 - 7.1 mm |
| Koku (Organoleptik değerlendirme) | : Kokusuz veya hafif karakteristik kokulu |

| | |
|---|---|
| Kırılma ve aşınma testi | |
| • Aşınma | : max. % 2.5 |
| • Kırık | : max. 3 tablet |
| Sertlik | : X (10) = min. 25 N |
| Dağılma süresi (Avr. Farm.) | : 15 dakika |
| Ağırlık (20 TA) | |
| -Ortalama ağırlık | : 123 – 137 mg |
| -Bireysel ağırlıklar | : Min. 18/20 : OA ± % 7.5 : Max. 2/20 : OA ± % 15 |
| Ketotifen hidrojen fumarat dissolüsyonu (USP / HPLC – UV detek.) | : Q = % 75, 30 ‘ |
| Ketotifen hidrojen fumarat kimlik ve bozunma ürünleri tayini (İTK) | |
| - Kimlik | : Test çözeltisinin ana lekesi Rf değeri, renk, floresan şiddeti ve renk reaksiyonu bakımından referans çözeltisi ana lekesine uygun olmalıdır. |
| - Saflık | |
| Bozunma ürünlerinin tayini | : İlave leke olmamalı |
| Bozunma ürünlerinin oranı | : |
| Toplam | max. % 2.0 |
| -511-83 | max. % 1.0 |
| -515-83 | max. % 1.0 |
| -Bilinmeyen | |
| - Bireysel | max. % 0.5 |
| - Toplam | max. % 1.0 |
| Yan maddesiz ketotifen hidrojen fumarat miktar tayini (HPLC / UV- detek.) | : % 90 - 110 |
| Organizma sayımı / direct inoculation metod | |
| -Aerobic organisms | : max. 1000 / g * |
| -Yeast and moulds | : max. 100 / (her bir)* |
| -Enterobacteriaceae | |
| • Salmonella | : 1 g.'da olmamalı |
| • E.coli | : 1 g.'da olmamalı |
| • Diğerleri | : max. 100 / g * |
| -Pseudomonas aeruginosa | : 1 g.'da olmamalı |
| -Coagulase-positive staphylococci | : 1 g.'da olmamalı |

*: Avrupa Farmakopesine göre limit 5 katına kadar çıkabilir. Limitin 5 katına çıkarılması ancak, daha sonra yapılan iki testin sonuçlarının bu saha içinde

olduğu ve bulunan organizma tipleri ve mamülün planlanan kullanımı bu sahayı kullanım dışında tutmadığı takdirde mümkündür.

6.4. Geçimsizlik

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.5. Raf ömrü, rekonstitüsyon ve/veya ilk açılıştan sonraki saklama şartları ve süresi

Raf ömrü 36 aydır.

6.6. Özel muhafaza şartları

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.7. Ambalajın türü ve yapısı

Zaditen 1 mg, 30 tablet, Alu/PVDC blisterde

7. Reçeteli - Reçetesiz satış şekli

Reçete ile satılır.

8. Ruhsat sahibinin adı ve adresi

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy - İstanbul

Tel: 0 216 482 47 77

Fax: 0 216 482 42 06

9. Ruhsat tarihi - no

29.07.1997 – 183/52

10. Üretici adı ve adresi

Novartis Ürünleri
34912 Kurtköy - İstanbul

Tel: 0 216 482 47 77

Fax: 0 216 482 42 06

Novartis Pharma AG, Basel - İsviçre lisansı ile üretilmiştir.