

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZADİTEN® SRO 2 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Ketotifen hidrojen fumarat 2.750 mg (2 mg ketotifene eşdeğer bazda)

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (sıgır kaynaklı) 59,150 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Uçuk sarı, hafif benekli, yuvarlak, bikonveks, kenarları eğimli, hafif pürüzlü yüzeyli, bir yüzünde Z gravürü bulunan tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

Alerjik rinit ve konjonktivit gibi alerjik durumların semptomatik tedavisinde kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Erişkinler:

Akşamları 1 ZADİTEN SRO tablet (2 mg) verilir. Gereğinde doz günde 4 mg'a çıkarılabilir (günde bir kez akşam alınan 2 ZADİTEN SRO tablet). Daha yüksek dozda etkinin de daha hızlı başlaması beklenir.

ZADİTEN SRO tabletler bütün olarak yutulmalıdır.

Uygulama şekli: Ağızdan kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması ile ilgili veri yoktur.

Pediyatrik Popülasyon:

3 yaşın üzerindeki çocuklarda ve ergenlerde akşamları 1 SRO tablet (2 mg) verilir.

Klinik gözlemler, farmakokinetik bulguları destekleyici nitelikte olup, tedavide optimum sonuca ulaşmak için, çocukların erişkinlerin doz rejimine benzeyen dozlara gereksinim duyabildiklerini göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler).

Geriyatrik Popülasyon (65 yaş ve üzeri):

Yaşlı hastalarda doz ayarlanması gerektiğini gösteren herhangi bir kanıt yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin madde ketotifene veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı aşırı duyarlılıkta, (Bkz. Bölüm 6.1. Yardımcı maddelerin listesi)

epilepsi ya da nöbet öyküsünde (Bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ZADİTEN tedavisi sırasında konvülsiyonlar bildirilmiştir. ZADİTEN, nöbet eşliğini düşürebileceğinden epilepsi hikayesi olan hastalarda kontrendikedir. (Bkz. Bölüm 4.3. Kontrendikasyonlar)

Uzun süreli ZADİTEN 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 antidiyabetik ajanlarla (biguanidler) ZADİTEN kullanan hastalarda seyrek olarak trombosit sayımında geri dönüşümlü bir azalma görülmüştür. Bu nedenle, ZADİTEN ile birlikte biguanid alan hastalarda trombosit sayıları ölçülmelidir.

ZADİTEN tablet laktoz içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, ağır laktoz eksikliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer ilaçlarla etkileşim ve diğer etkileşim türleri

Önerilmeyen eş zamanlı kullanım sonucunda görülen etkileşimler

Oral antidiyabetik ajanlar:

Oral antidiyabetik ajanlarla (biguanidler) birlikte ZADİTEN kullanan hastalarda seyrek olarak trombosit sayımında geri dönüşümlü bir azalma görülmüştür. Bu nedenle, ZADİTEN ile birlikte biguanid alan hastalarda trombosit sayıları ölçülmelidir.

Göz önünde bulundurulması gereken beklenen etkileşimler

SSS depresyonuna neden olan tıbbi ürünler:

ZADİTEN, SSS depresanları , antihistaminikler ve alkolün etkisini güçlendirebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü(Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda özel kullanım önerileri gerektiğine dair herhangi bir veri yoktur.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve fetal veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Dolayısıyla, ZADİTEN gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Her ne kadar anne hayvan tarafından tolere edilebilen doz düzeylerinde hayvanlarda düşük doz ketotifenin gebelik, perinatal ve postnatal gelişim üzerine etkisi gözlenmemişse de insanlarda gebelikteki güvenliliği kesin olarak gösterilmemiştir. ZADİTEN, açıkça gerekli olmadıkça ve yararları potansiyel risklerini aşmadıkça gebe kadınlara verilmemelidir.

Laktasyon Dönemi

Ketotifen sıçan sütünde atılmaktadır. Her ne kadar insan verisi olmasa da bu ilacın insanda da anne sütü ile atılması muhtemeldir, bu nedenle ZADİTEN alan anneler emzirmemelidir.

Üreme Yeteneği (Fertilite)

ZADİTEN'in insanlarda fertilite üzerine etkisine dair herhangi bir veri bulunmamaktadır (hayvan verileri için bkz. Bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerine etkisi

ZADİTEN ile tedavinin ilk birkaç gününde hastanın tepkilerinde azalma görülebilir, bu nedenle araba kullanırken veya makine vs. çalıştırırken dikkatli olunmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Klinik çalışmalardan elde edilen advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içinde advers ilaç reaksiyonları en sık görülen ilk sırada yer alacak şekilde sıklıklarına göre sıralanmıştır. Her bir sıklık grubunda, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırası ile sıralanmıştır. Ayrıca, her bir advers ilaç reaksiyonu için uygun sıklık kategorisi aşağıdaki sıklık derecelerine (CIOMS III) dayanmaktadır.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Sistit

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, şiddetli deri reaksiyonu.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Seyrek: Kilo artışı

Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Ajitasyon, iritabilite, uykusuzluk, sinirlilik.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi*

Seyrek: Sedasyon*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu*

Hepato-bilier hastalıklar

Çok seyrek: Hepatit, hepatik enzimlerde yükselme.

* Tedavinin başlangıcında sedasyon, ağız kuruluğu ya da baş dönmesi görülebilir, bu belirtiler genellikle tedavinin sürdürülmesi ile kendiliğinden kaybolur.

** Özellikle çocuklarda zaman zaman, ajitasyon, iritabilite, uykusuzluk ve sinirlilik gibi SSS stimülasyonu semptomları görülebilir.

Spontan bildirimler ve literatür vakalarından elde edilen advers ilaç reaksiyonları (sıklık bilinmiyor)

Aşağıdaki advers ilaç reaksiyonları spontan vaka bildirimleri ve literatür vakaları yoluyla ZADİTEN ile pazarlama sonrası deneyiminden elde edilmiştir.

Bu reaksiyonları boyutu bilinmeyen bir popülasyon tarafından gönüllülük esasına göre bildirildiği için, bu reaksiyonların sıklığının güvenilir bir şekilde hesaplanması mümkün değildir ve bu nedenle “sıklıkları bilinmiyor” şeklinde sınıflandırılmıştır. Advers ilaç reaksiyonları MedDRA sistem organ sınıfına göre listelenmiştir. Her bir sistem organ sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırası ile verilmiştir:

Sinir sistemi hastalıkları: Konvülsiyon, uyku hali, baş ağrısı.

Gastrointestinal hastalıklar: Kusma, mide bulantısı, diyare.

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Deri döküntüsü, ürtiker.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Belirti ve 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. Eğer eksitasyon veya konvülsiyon varsa kısa etkili barbitüratlar ya da benzodiazepinler verilebilir. Kardiyovasküler sistemin izlenmesi önerilmektedir. İlaç kısa süre önce alınmışsa, midenin boşaltılması düşünülebilir. Aktif kömür uygulanması yararlı olabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antihistaminikler

ATC Kodu: R06A X17

Ketotifen, inflamatuvar medyatörler olarak bilinen belirli endojen maddelerin etkilerini inhibe ederek antialerjik etki gösteren bronkodilatör olmayan bir antiastmatik ilaçtır.

Ketotifenin antiastmatik aktivitesine katkıda bulunan bazı özellikleri laboratuvar çalışmaları ile gösterilmiştir. Bunlar:

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

Ketotifen, histamin reseptörlerini (H₁) nonkompetitif olarak bloke edici özelliğe sahip, güçlü antialerjik etkili bir maddedir. Bu nedenle, klasik histamin (H₁) reseptör antagonistlerinin yerine de kullanılabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral uygulamadan sonra ZADİTEN'in tamama yakını emilir. İlacın biyoyararlanımı, karaciğerde yaklaşık %50 oranında presistemik eliminasyona uğradığından, yaklaşık %50'dir. Maksimum plazma konsantrasyonuna 2 ila 4 saat içinde ulaşılır.

Besinlerle birlikte alınması, ZADİTEN'in biyoyararlanımını değiştirmez. Bu nedenle, ZADİTEN besinlerle birlikte ya da ayrı olarak alınabilir. Ancak, düzgün bir plazma konsantrasyon profili yemeklerle birlikte alındığında gözlenebilir.

Dağılım:

Proteine bağlanma %75'dir.

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

Bifazik olarak 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.

Yavaş salınımlı (SRO) formülasyonu:

Ketotifen'in ZADİTEN SRO tabletlerden yavaş salınımı, plazma konsantrasyonlarında meydana gelen günlük değişimleri azaltarak daha düzenli bir farmakokinetik profil

oluşturur ve böylece günde tek doz uygulamaya olanak sağlar ve tolerabiliteyi artırır. Günde tek doz ZADİTEN SRO ile ulaşılan maksimum plazma düzeyleri, aynı günlük dozdaki ketotifen'in diğer galenik formlarıyla 2 doza bölünerek verilmesine oranla daha düşük (%76) olsa da, minimum plazma konsantrasyonları (vadi düzeyler) ve rölatif biyoyararlanım (EAA) her iki doz uygulamasında eşittir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda ZADİTEN ile farmakokinetik çalışmalar yürütülmemiştir. Ancak, dozun %60-70'inin metabolitler şeklinde idrarla atıldığı düşünülürse, metabolitlerin birikimine bağlı olarak advers reaksiyonların görülme riskinde bir artış göz ardı edilemez.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ZADİTEN ile farmakokinetik çalışmalar yürütülmemiştir. Ketotifen karaciğerde metabolize edildiği için şiddetli karaciğer yetmezliğinde glukuronidasyonu bozulabilir. Ketotifen klirensi büyük bir olasılıkla şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda düşecektir ve değişmemiş ilacın birikme olasılığı göz ardı edilemez.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

ZADİTEN ile deneyim yaşlı hastalarda özel önlemlere gerek olmadığını göstermiştir.

ZADİTEN, konumu belirlenmiş bir üründür. Yeni bir klinik çalışması bulunmamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Akut toksisite

Ketotifen, hayvanlarda orta düzeyde bir akut oral toksisiteye yol açmaktadır

Mutajenite

Ketotifen ve/veya metabolitlerinin, *in vitro* *Salmonelle typhimurium* gen mutasyonu induksiyonu, 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 mikronükleus assay) gözlemlenmemiştir. Benzer şekilde erkek fare germ hücrelerinde dominant letal testte mutajenik etki görülmemiştir.

Karsinojenite

24 ay sürekli tedavi gören sıçanlarda ketotifenin maksimum tolere edilen günlük 71 mg/kg dozlarının hiç bir karsinojenik potansiyeli ortaya çıkmamıştır. 74 hafta süreyle, 88 mg/kg vücut ağırlığına kadar ketotifenle tedavi gören farelerde tümorojenik etki kanıtına rastlanmamıştır.

Reproduktif 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 fertiliteye etki görülmemiştir.

Erkek sıçanlarda çiftleşmeden önceki 10 hafta boyunca ketotifenin toksik oral dozu (50 mg/kg/gün) ile uygulanan tedavi fertilitede azalma ile sonuçlanmıştır. İnsanda kullanım için uygun olan dozlarda fertilitate bozulmamıştır.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum stearat

Aerosil 200

Etil selüloz

Polivinilpirolidon

Mısır nişastası

Gliseril palmitostearat

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Sarı demir oksit (E172)

Titanyum dioksit (E171)

Polietilen glikol 6000

Talk

Metilhidroksipropilselüloz

6.2 Geçimsizlik

Bilinen geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

36

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/PVDC blister ve PVC/PVDC blister

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu
Cad. No: 6 34805 Kavacık-Beykoz / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2018/10

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.01.2018

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-