

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA
Δ GALITIFEN 1 mg/5 ml sirup
INN: ketotifen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

5 ml sirupa sadrži 1 mg ketotifena (u obliku ketotifen-hidrogenfumarata)
Pomoćne supstance su: propil-parahidroksibenzoat (E216), metil-parahidroksibenzoat (E218), saharoza i sorbitol tečni, nekristališući (E420).
(listu svih pomoćnih supstanci vidjeti u tački 6.1).

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sirup.
GALITIFEN sirup je rastvor blijedožute boje, mirisa na jagodu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Prevenција bronhijalne astme, naročito praćene atopijskim simptomima.
Simptomatska terapija alergijskih stanja, uključujući rinitis i konjunktivitis.

4.2. Doziranje i način primjene

Oralna primjena.

Odrasli: 1 mg dva puta dnevno uz obrok. Ukoliko je neophodno, doza se može povećati do 2 mg dva puta dnevno. Kod primene viših doza može se očekivati ubrzani početak dejstva leka. Kod pacijenata koji se lako sediraju, lijećenje se započinje sa 0,5 do 1 mg uveće tokom prvih nekoliko dana lijećenja.

Djeca 2 do 3 godine: 0,05 mg (= 0,25 ml sirupa 1 mg /5 ml) po kilogramu tjelesne težine dva puta dnevno (ujutru i uveće).

Djeca starija od 3 godine i adolescenti: 1 mg dva puta dnevno uz obrok.

Starije osobe (65 godina i više): ne postoje dokazi da stariji pacijenti zahtjevaju drugačije doziranje ili pokazuju drugačija neželjena dejstva u odnosu na mlađe pacijente.

Smanjena renalna funkcija: nisu rađene studije kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega, te se stoga ne mogu dati preporuke za doziranje kod ove grupe pacijenata.

Smanjena hepatička funkcija: nisu rađene studije kod pacijenata sa smanjenom funkcijom jetre, te se stoga ne mogu dati preporuke za doziranje kod ove grupe pacijenata.

U slučaju prevencije simptoma bronhijalne astme, može proći nekoliko nedelja da bi došlo do ispoljavanja punog efekta leka. Primena ketotifena se ne sme naglo prekinuti, već ga postepeno treba smanjivati tokom 2 - 4 nedelje, u suprotnom se klinička slika može pogoršati. Simptomi astme se mogu ponovo javiti.

Ako se bronhodilatatori koriste istovremeno sa ketotifenom, njihova učestalost primene mora biti smanjena.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na ketotifen ili neku od komponenti lijeka.
Epilepsija.
Pacijenti koji su na terapiji oralnim antidijabeticima.
Dojenje.

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Ketotifen nije efikasan u prevenciji ili lečenju akutnih napada astme. Simptomatsko i / ili profilaktičko lečenje antiastmatičkim lekovima koji se već koriste, ne bi trebalo naglo prekinuti ukoliko se započne dugotrajna terapija ketotifenom. Ovo se posebno odnosi na sistemsku primenu kortikosteroida, jer kod pacijenata zavisnih od steroida postoji rizik od adrenokortikalne insuficijencije. U takvim slučajevima oporavak normalnog hipofizno-adrenalnog odgovora na stres može trajati do jedne godine.

U slučaju prevencije simptoma bronhijalne astme, može proći nekoliko nedelja da bi došlo do ispoljavanja punog efekta leka.

Primena ketotifena se ne sme naglo prekinuti, već ga postepeno treba ukidati u toku 2 do 4 nedjelje, u suprotnom se klinička slika može pogoršati. Simptomi astme se mogu ponovo javiti.

Ukoliko se pojavi infekcija, terapiju ketotifenom treba dopuniti specifičnom antimikrobnom terapijom.

U veoma retkim slučajevima se mogu javiti konvulzije tokom terapije ketotifenom. Neophodan je oprez kod pacijenata koji su nekada imali epilepsiju, jer ketotifen može smanjiti prag za nastanak konvulzija.

Istovremena primjena ketotifena i oralnih antidijabetika (bigvanidi) može dovesti do pojave trombocitopenije pa iz tog razloga treba izbjegavati ovu kombinaciju.

U slučaju smanjene pažnje, verovatno zbog sedativnog efekta leka, dozu treba smanjiti.

Pacijenti koji boluju od rijetkog nasljednog oboljenja intolerancije na fruktozu ne smiju koristiti ovaj lijek, jer sadrži sorbitol tečni, nekristališuci (E420).

Ovaj lek sadrži parahidroksibenzoate. Oni mogu pouzrokovati alergijske reakcije (verovatno reakcije odloženog tipa).

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ketotifen može potencirati dejstvo CNS depresiva, antihistaminika, antikoagulanasa i alkohola.

Istovremenu primenu leka sa oralnim antidijabeticima treba izbjegavati (videti odeljak 4.4).

Ketotifen povećava efekat bronhodilatatora. Ako se bronhodilatatori koriste istovremeno sa ketotifenom, njihova učestalost primene mora biti smanjena.

4.6. Trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Nema podataka koji bi podržali bilo kakve posebne preporuke kod žena u reproduktivnom periodu.

Plodnost

Tretiranje muških pacova toksičnom oralnom dozom ketotifena (50 mg/kg/dan) 10 nedelja pre parenja rezultiralo je smanjenjem plodnosti, ali se to nije desilo usled doza koje su relevantne za humanu upotrebu. Terapija ketotifenom nije negativno uticala na plodnost ženki pacova kao i prenatalni razvoj, trudnoću i odvikavanje potomstva od dojenja, sa nivoima doze do 50 mg/kg dnevno primenjenih oralno. Nema dostupnih podataka o uticaju ketotifena na plodnost kod ljudi.

Trudnoća

Ne postoje ili je ograničena količina podataka o upotrebi ketotifena kod trudnica. Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektno štetne uticaje leka u pogledu reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3). Lek se ne sme primenjivati tokom trudnoće, osim ako kliničko stanje žene ne zahteva lečenje ketotifenom.

Dojenje

Dostupni podaci su pokazali da se kod pacova ketotifen izlučuje u mleko, dok nema podataka koji se odnose na ljude. Pretpostavlja se da se ovaj lek izlučuje u majčino mlijeko. Zbog toga majke koje koriste ketotifen ne bi trebalo da doje (videti odeljak 4.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Δ Trigonik, lijek sa mogućim uticajem na psihofizičke sposobnosti (upozorenje prilikom upravljanja motornim vozilima i mašinama).

U toku prvih nekoliko dana liječenja reakcije mogu biti umanjene. Na ovo treba upozoriti pacijente koji upravljaju motornim vozilima ili rukuju mašinama. Pacijentima se savjetuje izbjegavanje konzumiranja alkoholnih pića.

4.8. Nuspojave

Neželjene reakcije na lekove iz kliničkih ispitivanja, spontanih izveštaja i slučajevi iz literature navedeni su po MedDRA klasi sistema organa. Neželjene reakcije su rangirane po prioritetoj učestalosti, tako da se one koje su najčešće nalaze na prvom mestu. S obzirom da se reakcije iz spontanih izveštaja i slučajeva iz literature dobrovoljno prijavljuju iz populacije koja nije sigurne veličine, nije moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost koja je, prema tome, kategorisana kao nepoznata. Neželjene reakcije su klasifikovane prema učestalosti na sljedeći način: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$, $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), veoma rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka), uključujući izolovane slučajeve. U okviru svake grupe, neželjene reakcije su rangirane prema opadajućoj ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije		
	Manje često	Cistitis
Poremećaji imunog sistema		
	Veoma rijetko	Eritema multiforme, Stevens-Johnson sindrom, teške kožne reakcije
Poremećaji metabolizma i ishrane		
	Rijetko	Povećanje tjelesne težine
Psijhijatrijski poremećaji**		
	Često	Agitiranost, razdražljivost, nesanica, nervoza
Poremećaji nervnog sistema		
	Manje često	Vrtoglavica*
	Rijetko	Sedacija*
	Nepoznato	Konvulzije, pospanost, glavobolja
Gastrointestinalni poremećaji		
	Manje često	Suvoća usta*
	Nepoznato	Povraćanje, mučnina, dijareja
Hepatobilijarni poremećaji		
	Veoma rijetko	Hepatitis, povećanje vrednosti enzima jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
	Nepoznato	Osip, urtikarija

*Pospanost, sedacija, suvoća usta i vrtoglavica se mogu javiti na početku terapije, ali obično spontano nestaju sa nastavkom liječenja. Bilo je prijava mučnine, povraćanja, glavobolje, konvulzija, urtikarije i osipa.

**Simptomi stimulacije CNS-a mogu se javiti naročito kod dece: agitiranost, iritabilnost, nesanica, nervoza

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti

4.9. Predoziranje

Znaci i simptomi

Glavni simptomi predoziranja ketotifenom uključuju: pospanost do izražene sedacije, vrtoglavicu, konfuziju i dezorijentaciju, tahikardiju i hipotenziju, reverzibilnu komu; kod djece su opisani pretjerana razdražljivost ili konvulzije. Naročito treba obratiti pažnju na bradikardiju i respiratornu depresiju.

Terapija

Terapija treba da bude simptomatska. Ukoliko je lek uzet nedavno, treba razmotriti metode odstranjivanja lijeka iz želuca (lavaža želuca ili izazivanje povraćanja). Primena aktivnog uglja može biti od pomoći. Ako je potrebno, preporučuje se simptomatsko lečenje i praćenje kardiovaskularnog sistema; ako su prisutne ekscitacija ili konvulzije, mogu se dati kratko delujući barbiturati ili benzodiazepini. Ketotifen se ne može eliminisati dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Ostali antihistaminici za sistemsku primjenu

Anatomska terapijska klasifikacija („ATC“): R06AX17

Ketotifen je antiastmatični lijek koji inhibira dejstvo određenih endogenih supstanci poznatih kao medijatori inflamacije i tako ispoljava antialergijsku aktivnost.

Laboratorijska ispitivanja ukazuju da anti-anafilaktička aktivnost nastaje usljed inhibicije oslobađanja medijatora alergijske reakcije kao što su histamin i leukotrieni, supresije aktivacije eozinofila humanim rekombinantnim citokinima a time i suzbijanjem priliva eozinofila u upalna mesta, kao i inhibicije razvoja hiperreaktivnosti vazdušnih puteva, udruženih sa aktivacijom trombocita sa trombocitnim aktivirajućim faktorom (PAF). Takođe, hiperreaktivnost vazdušnih puteva može nastati usljed nervne aktivacije, nakon upotrebe simpatomimetičkih lijekova ili nakon izloženosti alergenu. Pored toga, ketotifen ispoljava nekompetitivno blokirajuće dejstvo na histaminskim H₁ receptorima.

Efikasnost ketotifena u prevenciji bronhijalne astme je ispitivana u dugotrajnim kliničkim ispitivanjima. Napadi astme su bili smanjeni po učestalosti, težini i trajanju, a u nekim slučajevima su napadi potpuno nestali. Takođe je zabilježeno i progresivno smanjenje primjene kortikosteroida i/ili bronhodilatatora.

Suprotno profilaktičkoj efikasnosti, ketotifen nema terapijski efekat na akutni početak bronhijalne astme i nema bronhodilatatorna svojstva. Za potpuno ispoljavanje profilaktičke aktivnosti ketotifena može biti potrebno nekoliko nedjelja. Potpuni efekat se javlja tek nakon 8 - 12 nedjelja. Efekat jedne doze traje do 12 sati.

Ketotifen u početku može imati sedativni efekat koji se uglavnom javlja u prvoj nedelji lečenja.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Resorpcija

Nakon oralne primjene resorpcija ketotifena je skoro kompletna. Bioraspoloživost iznosi oko 50% usljed metabolizma prvog prolaza u jetri koji je oko 50%. Maksimalna koncentracija u plazmi se dostiže nakon 2 do 4 sata.

Distribucija

Vežanost za proteine plazme je 75%.

Metabolizam

Glavni metabolit ketotifena je ketotifen-N-glukuronid, koji je neaktivan.

Eliminacija

Ketotifen se eliminiše bifazno, sa kraćim poluvremenom eliminacije od 3 do 5 sati i dužim poluvremenom eliminacije od 21 sat. Oko 1% supstance se izlučuje putem urina tokom 48 sati u nepromijenjenom obliku, a 60% do 70% se izlučuje u vidu metabolita.

Uticaj hrane na farmakokinetiku lijeka
Unos hrane ne utiče na bioraspoloživost ketotifena.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Metabolizam kod dece je isti kao i kod odraslih, ali je klirens leka veći kod dece mlađe od 3 godine. Dakle, doza ketotifena po kilogramu je veća za decu u poređenju sa odraslima. Deca starija od 3 godine zahtevaju isti režim dnevnog doziranja kao i odrasli.

Smanjena funkcija jetre

Nisu rađena relevantna farmakokinetička ispitivanja sa ketotifenom kod pacijenata sa smanjenom funkcijom jetre. Pošto se ketotifen metaboliše u jetri i njegova glukuronidacija može biti smanjena kod teškog oštećenja jetre, klirens ketotifena će najverovatnije biti smanjen kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre i ne može se isključiti mogućnost nakupljanja nepromenjenog leka.

Smanjena funkcija bubrega

Nisu sprovedene odgovarajuće farmakokinetičke studije sa ketotifenom kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega. Međutim, s obzirom da se 60 - 70% doze izlučuje u urinu u vidu metabolita, povećan rizik od neželjenih reakcija usled nakupljanja metabolita se ne može isključiti.

5.3. Neklinički podaci o bezbjednosti primjene

Akutna toksičnost

Studije akutne toksičnosti na miševima, pacovima i zečevima su pokazale LD₅₀ vrijednosti iznad 300 mg/kg tjelesne težine nakon oralne primjene i između 5 i 20 mg/kg nakon primjene i.v. putem. Neželjena dejstva izazvana predoziranjem su bila dispneja i motorna ekscitacija praćena spazmima i pospanošću. Znaci toksičnosti su se brzo javljali i nestajali tokom nekoliko sati; nije bilo dokaza kumulativnog dejstva ili odložene reakcije. Druge studije su pokazale oralne LD₅₀ vrijednosti za ketotifen kod pacova od 161mg/kg i dokazale da je toksičnost ketotifen sirupa (LD₅₀ 31,1 mg/kg) bila povezana sa sorbitolom kao pomoćnom supstancom.

Ukupna dnevna doza od 10 ml, primijenjena kod djeteta od 30 kg bila je ekvivalentna dozi od 0,33 ml/kg ketotifen sirupa i 0,07 mg/kg ketotifen baze, pokazujući dovoljno veliku terapijsku širinu.

Nije dokazana kožna osjetljivost na ketotifen, poslije intrakutane primjene lijeka kod zamorčića.

Mutagenost

Ketotifen i/ili njegovi metaboliti nisu pokazali genotoksični potencijal, kada je ispitivana *in vitro* indukcija genske mutacije kod *Salmonella typhimurium*, aberacija hromozoma na V79 ćelijama kineskog hrčka, ili kada je ispitivano primarno oštećenje DNK u kulturama hepatocita pacova. Nije primijećena klastogena aktivnost *in vivo* (citogena analiza ćelija kostne srži kod kineskih hrčaka, mikronukleusni uzorak kostne srži kod miševa). Takođe nije bilo očiglednih mutagenih dejstava na germinativne ćelije mužjaka miševa u dominantnom letalnom testu.

Karcinogenost

Kod pacova koji su kontinuirano hranom tokom 24 mjeseca unosili ketotifen u maksimalnoj tolerisanoj dozi od 71 mg/kg dnevno nije pokazan karcinogeni potencijal. Takođe, nije dokazano tumorogeno dejstvo kod miševa, koji su hranom tokom 74 nedjelje unosili ketotifen u dozi do 88 mg/kg tjelesne težine.

Reproduktivna toksičnost

Kod pacova ili zečeva nije pokazan embriotoksičan ili teratogeni potencijal. Kod mužjaka pacova tretiranih ketotifenom 10 nedjelja (više od kompletnog spermatogenog ciklusa) prije parenja, nije bilo uticaja na plodnost pri tolerisanoj dozi od 10 mg/kg dnevno.

Primjena oralne doze do 50 mg/kg dnevno, nije nepovoljno uticala na plodnost ženki pacova kao i prenatalni razvoj, trudnoću i rađanje potomaka, mada je nespecifična toksičnost primijećena kod trudnih ženki, pri dozi većoj od 10 mg/kg. Osim toga, nije bilo neželjenih dejstava liječenja u perinatalnoj fazi. Usljed toksičnog dejstva lijeka na organizam majki, izvjestan pad u preživljavanju

legla i pad u dobijanju na težini je registrovan, za vrijeme prvih dana postnatalnog razvoja, nakon primjene lijeka majkama u visokim dozama od 50 mg/kg dnevno.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih supstanci

Metil-parahidroksibenzoat (E218);
Propil-parahidroksibenzoat (E216);
Saharoza;
Sorbitol tečni, nekristališući (E420);
Limunska kiselina, monohidrat;
Natrijum-citrat;
Saharin-natrijum;
Aroma jagode 52312;
Voda, prečišćena.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

Poslije prvog otvaranja, čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju, najduže 20 dana.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svjetlosti i vlage.
Za uslove čuvanja poslije prvog otvaranja vidjeti tačku 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja rezervoara

GALITIFEN je sirup, 1 mg/5 ml, ukupno 100 ml, upakovan u staklenu bocu.

Boca od livenog stakla smeđe boje (SAS grlo), tip III hidrolitičke otpornosti unutrašnje površine stakla. Zatvarač izrađen od polietilena visoke gustine, rebrasti sa navojem, bijele boje, sa sigurnosnim prstenom i transparentnim uloškom od polietilena niske gustine.

Boca je zajedno sa kašikom za doziranje upakovana u složivu kutiju.

Kašika je od polietilena mliječno bijele boje, zapremine 5 ml.

6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Neupotrijebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Proizvođač

GALENICA a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

Proizvođač gotovog lijeka

GALENICA a.d. Beograd, Batajnički drum b.b., Beograd, Republika Srbija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

GALENICA d.o.o., Vidovdanska b.b., Banja Luka, BiH

8. BROJ I DATUM DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-12076/19 od 25.08.2020.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

07/2020