

ZADITEN SDU 0,25 mg/ml kapljice za oko, raztopina v enodmernih vsebnikih

ketotifen

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

ZADITEN SDU 0,25 mg/ml kapljice za oko, raztopina v enoodmernih vsebnikih

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 0,25 mg ketotifena v obliki 0,345 mg ketotifen hidrogenfumarata. En vsebnik (0,4 ml raztopine) vsebuje 0,1 mg ketotifena v obliki 0,138 mg ketotifen hidrogenfumarata.

1 kapljica vsebuje 6,88 µg ketotifena v obliki 9,5 µg ketotifen hidrogenfumarata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Kapljice za oko, raztopina v enoodmernem vsebniku.

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina brez vonja.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje in preprečevanje znakov in simptomov sezonskega alergijskega konjunktivitisa.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli, starejši in otroci (starejši od 3 let): ena kapljica zdravila Zaditen SDU v veznično vrečko dvakrat na dan. Vsebina enoodmernega vsebnika zadošča za enkratno uporabo v obeh očesih.

Vsebina ostane sterilna do odprtja originalne zaporke. Pazite, da se s konico vsebnika ničesar ne dotaknete, da ne bi prišlo do onesnaženja raztopine. S konico vsebnika se prav tako ne smete dotakniti očesa, saj bi ga s tem lahko poškodovali.

Varnost in učinkovitost zdravila Zaditen SDU pri otrocih, mlajših od 3 let, še nista bili dokazani.

Starejši bolniki

Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno.

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno.

Ob sočasni uporabi še drugih zdravil za oko mora med uporabo enega in drugega zdravila miniti vsaj pet minut. Glejte poglavje 4.5.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ni posebnih opozoril ali previdnostnih ukrepov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ob sočasni uporabi še drugih zdravil za oko mora med uporabo enega in drugega zdravila miniti vsaj 5 minut.

Uporaba peroralnih oblik ketotifena lahko stopnjuje učinke zaviralcev centralnega živčevja, antihistaminikov in alkohola. Čeprav teh učinkov pri zdravilu Zaditen SDU niso opazili, jih med njegovo uporabo ni mogoče izključiti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zaenkrat ni dovolj podatkov o očesni uporabi ketotifena med nosečnostjo. Študije na živalih, kjer so uporabili za samice toksične peroralne odmerke, so pokazale povečanje pre- in postnatalne umrljivosti, vendar niso pokazale teratogenosti. Po okularni uporabi je sistemska koncentracija ketotifena mnogo nižja kot po peroralni uporabi. Pri predpisovanju zdravila Zaditen SDU v nosečnosti je potrebna previdnost.

Dojenje

Čeprav študije na živalih kažejo, da se ketotifen po peroralni uporabi izloča v mleko samic, ni verjetno, da bi njegova lokalna uporaba pri ljudeh povzročila zaznavno količino zdravila v materinem mleku. Matere, ki dojijo, lahko uporabljajo zdravilo Zaditen SDU.

Plodnost

O vplivu ketotifen hidrogenfumarata na plodnost pri ljudeh ni nobenih podatkov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolniki, ki se jim zamegli vid ali se pri njih pojavi somnolenca (glejte poglavje 4.8), ne bi smeli voziti in upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki iz kliničnih študij (Tabela 1) so navedeni glede na organski sistem po MedDRA klasifikaciji. V okviru vsakega organskega sistema so razvrščeni po skupinah glede na pogostnost, najpogostejši najprej. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Kategorije pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene z naslednjim dogovorom (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Tabela 1: Neželeni učinki zdravil v kliničnih študijah

Bolezni imunskega sistema

občasni: preobčutljivost

Bolezni živčevja

občasni: glavobol

Očesne bolezni

pogosti: draženje očesa, bolečine v očesu, točkasti keratitis, točkasta erozija roženice

občasni: zamegljen vid (po vkapljanju zdravila v oko), suhe oči, motnje vek, konjunktivitis, fotofobija, konjunktivalna krvavitev

Bolezni prebavil

občasni: suha usta

Bolezni kože in podkožja

občasni: izpuščaji, ekcem, urtikarija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

občasni: somnolenca

Neželeni učinki na podlagi izkušenj po prihodu zdravila na trg (pogostnost neznana)

Po prihodu zdravila na trg so opazili tudi naslednje neželene učinke: preobčutljivostne reakcije, vključno z lokalno alergijsko reakcijo (večinoma kontaktni dermatitis, otekanje oči in srbenje ter oteklina vek), sistemske preobčutljivostne reakcije, vključno z otekanjem oziroma oteklino obraza (v nekaterih primerih v povezavi s kontaktnim dermatitisom) in poslabšanje že prej prisotnih alergijskih bolezni, kot sta astma in ekcem.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

Peroralno uporabljena vsebina enoodmernega vsebnika bi ustrezala zaužitju 0,1 mg ketotifena, kar je 5 % priporočenega peroralnega dnevnega odmerka za 3-letnega otroka. Klinične raziskave niso odkrile nobenih resnih znakov ali simptomov po zaužitju do 20 mg ketotifena.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Dekongestivi in protialergijska zdravila;
oznaka ATC: S01GX08.

Mehanizem delovanja

Ketotifen je močan antagonist histaminskih receptorjev H₁.

Zavira tudi sproščanje mediatorjev (npr. histamina, levkotrienov in prostaglandinov ter faktor aktivacije trombocitov (angl. platelet-activating factor, PAF)) iz celic, vpletenih v takojšnje alergijske reakcije tipa I (mastociti, eozinofilci, bazofilci in nevtrofilci). Poleg tega ketotifen zmanjšuje kemotakso in aktivacijo ter degranulacijo eozinofilcev. Ketotifen stabilizira celice, kar je lahko posledica njegovega zaviralnega učinka na delovanje fosfodiesteraze in posledičnega povečanja koncentracije cAMP (ciklični adenozin monofosfat).

V veliki okoljski raziskavi so za 24-dnevno obdobje zdravljenja s priporočenim odmerkom ketotifena ugotovili, da so bili bolniki, zdravljeni z zdravilom Zaditen SDU, več dni brez simptomov bolezni kot tisti, ki so dobivali placebo ($p = 0,024$).

Tako v okoljski raziskavi kot v raziskavi veznične provokacije je ketotifen statistično signifikantno prekašal placebo pri zdravljenju in preprečevanju srbenja in veznične hiperemije. Deloval je 8 do 12 ur.

Klinične študije

Študija C-08-97-002

Naslov študije: Varnost in učinkovitost 0,025-odstotne očesne raztopine ketotifen fumarata v primerjavi s kontrolno uporabo placeba v modelu alergijskega konjunktivitisa s provokacijo z alergenom.

Študija C-08-97-002 je bila študija s provokacijo veznice z alergenom pri bolnikih z anamnezo alergije na cvetni prah in/ali na živalski prhljaj, ki je bila potrjena z diagnostičnim testom. Namen študije je bila primerjava učinkovitosti in varnosti 0,025-odstotne raztopine ketotifena z vehiklom v vlogi placeba, in sicer pri preprečevanju srbenja oči in očesne hiperemije. Študija je bila dvojno prikrita in randomizirana, za kontrolo so uporabili placebo na drugem očesu vsakega bolnika.

Petnajst minut po aplikaciji ketotifena v eno oko in placebo v drugo oko so obe očesi vzdražili z ustreznim alergenom in po 3, 7 in 10 minutah ocenjevali simptom srbenja oči (ki je bil primarni kriterij učinkovitosti). Izraženost srbenja so ocenili z oceno od 0 (brez srbenja) do 4 (srbenje, ki bolnika onemogoča in povzroča neustavljivo potrebo po drgnjenju oči). 7, 10 in 15 minut po provokaciji oči so ocenjevali tudi znake konjunktivalne, ciliarne in episkleralne hiperemije (kar je bil sekundarni kriterij učinkovitosti), in sicer z ocenami na ordinalni lestvici od 0 (brez hiperemije) do 4 (izredno huda hiperemija). Ta postopek so ponovili na dveh zaporednih obiskih (v razmiku 14 dni), pri čemer so kapljice za oko z 0,025 % ketotifena oziroma s placebom aplicirali 6 oziroma 8 ur pred provokacijo z alergenom.

V študijo so randomizirali 89 preiskovancev, ki so prejeli zdravilo in placebo na naveden prikrit način. Kapljice za oko z 0,025 % ketotifena so preprečile srbenje oči, ki ga sicer sproži provokacija z alergenom, in sicer 15 minut, 6 ur oziroma 8 ur po aplikaciji ene kapljice, pri čemer je bila razlika med delovanjem zdravila in placeba statistično značilna ($P < 0,001$). Razlika v ocenah je presegala 1,0 enote, kar pomeni klinično značilnost. V enakih intervalih opazovanja so opazili tudi statistično značilno boljše delovanje ketotifena pri preprečevanju konjunktivalne, ciliarne in episkleralne hiperemije v primerjavi s placebom ($P < 0,05$). Poleg tega je bil ketotifen statistično značilno boljši od placeba glede odstotka bolnikov brez srbenja v očeh ob vseh časih opazovanja po provokaciji z alergenom ($P < 0,001$). Pri tem je znašala razlika med odstotkoma oči, v katere so aplicirali ketotifen, in tistimi, v katere so aplicirali placebo, med 51,7 % in 61,1 %.

Lokalno in sistemsko prenašanje kapljic za oko z 0,025 % ketotifena je bilo primerljivo s tistim pri placebu.

Študija: SH/DR 42000-97-2

Naslov študije: Dvojno-prikrita, randomizirana, vzporedna multicentrična primerjava očesne raztopine ketotifena z njegovim vehiklom in z levokabastinom pri bolnikih s sezonskim alergijskim konjunktivitisom.

Študijo SH/DR 42000-97 2 so izvajali pri bolnikih s sezonskim alergijskim konjunktivitisom v naravnem okolju. Primarni cilj študije je bilo ugotoviti, ali so kapljice za oko z 0,025 % ketotifena, ki so jih bolnikom s sezonskim alergijskim konjunktivitisom aplicirali dvakrat na dan, v 5 do 8 dneh po zdravljenju bolj učinkovite pri zmanjševanju simptomov alergije kot placebo. Sekundarni cilj študije je bila primerjava učinkovitosti in varnosti 0,025-odstotne raztopine ketotifena s placebom in s kapljicami za oko z 0,05 % levokabastina v 4-tedenskem obdobju zdravljenja.

Študija je bila dvojno-prikrita, vzporedna in primerjalna, uravnoteženo-randomizirana in primerjalna z uporabo placeba ter aktivnega kontrolnega zdravila. V študijo so vključili ambulantne bolnike obeh spolov, ki so bili stari 12 let ali več. Diagnoza sezonskega alergijskega konjunktivitisa je temeljila na anamnezi, na pozitivnem radioalergosorbentnem testu (RAST) in na prisotnosti zmerne do hudega srbenja oči skupaj s še najmanj enim od naslednjih znakov ali simptomov sezonskega alergijskega konjunktivitisa zmerne do hude izraženosti na obeh očesih: veznična hiperemija, hemoza veznice, otekline vek ali solzenje. Da pri vključevanju ne bi izgubili katerega od bolnikov, ki bi bil primeren za vključitev v študijo, so bolnike, ki so imeli polno izražene tipične znake in simptome sezonskega alergijskega konjunktivitisa, lahko sprva vključili v študijo le začasno, dokler niso bili znani izvidi testiranja RAST.

Primarni kriterij za oceno učinkovitosti je bil delež bolnikov z odzivom, kar je bilo opredeljeno kot delež bolnikov z odlično ali dobro celotno učinkovitostjo, kar pomeni izrazito ublažitev simptomov očesne alergije ali njihovo prenehanje v celoti po oceni bolnika na naslednjem kontrolnem obisku (5. do 8. dan) na podlagi primerjave z izhodiščnim stanjem tik pred začetkom zdravljenja. Sekundarni kriteriji učinkovitosti so vključevali bolnikovo in raziskovalčevo oceno celotne učinkovitosti, znake in simptome sezonskega alergijskega konjunktivitisa in število dni brez simptomov.

Skupno so randomizirali 519 bolnikov (172 jih je prejelo ketotifen, 173 vehikel, 174 pa levokabastin). Učinkovitost so ocenjevali v populaciji z namenom zdravljenja (angl. intent-to-treat, ITT), ki je obsegala 497 bolnikov. Najboljše rezultate glede učinkovitosti preiskovanega zdravila je dala analiza podskupine 322 bolnikov iz ITT populacije, pri katerih je bil test RAST pozitiven (RAST-pozitivna populacija ITT). Vključevanju RAST-negativnih bolnikov se namreč ni bilo mogoče izogniti, saj so izvidi testa znani šele po nekaj dneh. V nasprotnem primeru RAST-negativnih bolnikov sploh ne bi randomizirali in bi jih šteli k bolnikom, ki so privolili v sodelovanje, a se je pri presejalnem obisku izkazalo, da ne ustrezajo vsem kriterijem za vključitev (angl. screening failures). Učinkovitost so analizirali tudi v populaciji bolnikov, zdravljenih po protokolu (v populaciji po protokolu, PP), ki je štela 238 bolnikov.

V Tabeli 2 so prikazani deleži bolnikov z odzivom, ugotovljenim na kontrolnem obisku (5. do 8. dan študije) na podlagi bolnikove in raziskovalčeve ocene celotne učinkovitosti, in sicer so prikazani po posameznih populacijah, ki so jih analizirali za oceno učinkovitosti.

Vsi rezultati te študije govorijo v prid kapljicam za oko z 0,025-odstotno raztopino ketotifena. Tako deleži odzivnih bolnikov kot skupni odziv na zdravljenje ter ocene znakov in simptomov, ki so jih zabeležili pri študijskih obiskih in v dnevnikih bolnikov, enotno kažejo, da je ketotifen boljši od primerjalnih načinov zdravljenja. Veliko razlik je bilo statistično značilnih ($P < 0,05$) za primerjavo s placebom ali z levokabastinom ali celo z obema. Ugodni učinki ketotifena so bili zlasti opazni v prvih 4 do 5 dneh zdravljenja. Po 8. dnevu zdravljenja so bile razlike med posameznimi načini zdravljenja manj očitne, a so še vedno enotno potrjevale boljšo učinkovitost ketotifena pri vseh spremenljivkah.

Tabela 2: Študija SH/DR 42000-97-2: deleži odzivnih bolnikov na osnovi ocene na kontrolnem obisku (5. do 8. dan)

populacija	zdravljenje	bolnikova ocena		raziskovalčeva ocena	
		delež odzivnih bolnikov (%)	vrednost P*	delež odzivnih bolnikov (%)	vrednost P*
populacija ITT	ketotifen	47,9		50,3	
	vehikel	39,4	0,125	38,2	0,024
	levokabastin	38,6	0,089	41,0	0,088

RAST-pozitivna populacija ITT	ketotifen	49,5		53,2	
	vehikel	33,0	0,015	32,1	0,001
	levokabastin	41,1	0,197	45,8	0,235
populacija po protokolu	ketotifen	50,6		56,5	
	vehikel	35,9	0,060	34,6	0,005
	levokabastin	41,3	0,225	46,7	0,158

* odziv pri ketotifenu v primerjavi z vehiklom oziroma z levokabastinom

Povprečno je zdravljenje trajalo 23,6 dneva pri uporabi ketotifena, 23,3 dneva pri uporabi placebo vehikla in 23,2 dneva pri uporabi levokabastina. V obdobju zdravljenja je bilo povprečno število dni brez simptomov statistično značilno večje pri bolnikih, ki so prejeli kapljice za oko s ketotifenom, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo ($P=0,024$).

Lokalno in sistemsko prenašanje 0,025-odstotne očesne raztopine ketotifen fumarata je bilo primerljivo s tistim pri uporabi placeba.

Študija C01-KETO-011

Naslov študije: Ocena učinkovitosti in varnosti 0,025-odstotne očesne raztopine ketotifen fumarata v primerjavi s placebom pri pediatrični populaciji v modelu alergijskega konjunktivitisa s provokacijo z alergenom po aplikaciji enkratnega odmerka in po 4 tednih zdravljenja.

V študiji C01-KETO-011 so ocenjevali učinkovitost in varnost kapljic za oko z 0,025 % ketotifena v primerjavi s placebom pri pediatričnih bolnikih, in sicer 15 minut (za oceno začetka delovanja) in 8 ur (za oceno trajanja delovanja) po prvem odmerjanju študijskega zdravila. Sekundarni cilj študije je bilo potrditi, da zdravilo deluje še 8 ur po zadnjem odmerku študijskega zdravila, ki je sledil 4-tedenskem obdobju zdravljenja, v katerem so bolniki prejeli študijsko zdravilo dvakrat na dan.

Gre za dvojno prikrito, randomizirano, multicentrično študijo s provokacijo veznice z alergenom, v kateri so za kontrolo uporabili placebo na drugem očesu vsakega bolnika. V študijo so vključili 133 pediatričnih bolnikov, ki so bili stari od 8 do 16 let. Za vključitev so ustrezali bolniki z dokumentirano anamnezo alergije na mačji prhljaj, na mačjo dlako ali na izbrane okoljske alergene, ki v času študije v krajih, kjer je potekala študija, niso dosegali koncentracij najvišje sezone.

Primarna ocena učinkovitosti je temeljila na oceni srbenja oči po bolnikovi presoji 3, 7 in 10 minut po provokaciji z alergenom. Izraženost srbenja so ocenili z oceno od 0 (brez srbenja) do 4 (srbenje, ki bolnika onemogoča in povzroča neustavljivo potrebo po drgnjenju oči). Sekundarne ocene učinkovitosti so obsegale bolnikovo oceno solzenja in otekanja vek ter raziskovalčevo oceno hemoze, mukoznega izcedka in združeno oceno hiperemije v treh povirjih žil (konjunktivalnega, ciliarnega in episkleralnega žilja), in sicer 7, 10 in 15 minut po provokaciji z alergenom. Za oceno srbenja oči so pri vsakem ocenjevanju uporabili standardizirano ordinalno lestvico. Ketotifen je pokazal klinično (razliko med posameznimi načini zdravljenja za približno 1 enoto na lestvici) in statistično značilno ($P<0,001$) boljšo učinkovitost pri blaženju srbenja oči, in sicer 15 minut in 8 ur po enkratnem odmerku ter 8 ur po zadnjem odmerku 4-tedenskega odmerjanja zdravila dvakrat na dan. Ublažitev srbenja oči je bila podobna pri mlajših in starejših otrocih (pri 8-11-letnih in pri 12-16-letnih). Združena ocena hiperemije je bila statistično značilno nižja v času opazovanja 15 minut po enkratnem odmerku ($P\leq 0,002$). Tak rezultat se je ohranil še najmanj 8 ur po enkratnem odmerku in po shemi z večkratnim odmerjanjem ($P<0,05$).

Superiornost ketotifena v primerjavi s placebom so dosledno opažali tudi glede zaviranja razvoja hemoze, solzenja in otekanja vek.

Lokalno in sistemsko prenašanje kapljic za oko z 0,025 % ketotifena je bilo primerljivo s tistim pri uporabi placeba.

Študija C-08-97-003

Naslov študije: Šesttedenska študija varnosti 0,025-odstotne očesne raztopine ketotifen fumarata pri prostovoljcih z zdravimi očmi.

Študija C-08-97-003 je bila dvojno prikrita, vzporedna, s placebom kontrolirana, multicentrična študija, v kateri so preiskovance randomizirali v razmerju 2:1. Glavni cilj študije je bila ocena očesnega prenašanja in varnosti kapljic za oko z 0,025 % ketotifena pri odmerjanju v oko štirikrat na dan v obdobju 6 tednov pri zdravih odraslih, mladostnikih in otrocih (starih 3 leta ali več). Poleg tega so približno 24 do 48 ur po zaključku zdravljenja ocenjevali povratno vazodilatacijo in srbenje v očeh.

Varnost zdravila so ugotavljali z obširnimi okulističnim pregledom, ki je vključeval biomikroskopijo s špranjsko svetilko, določanje vidne ostrine pri gledanju na daleč, meritve velikosti in odzivnosti zenice ter intraokularnega tlaka, oftalmoskopijo pri razširjeni zenici in presojo očesnih znakov in simptomov, pa tudi meritve krvnega tlaka in frekvence srčnega utripa ter poročanje o neželenih dogodkih.

Izmed 495 preiskovancev, ki so jih randomizirali, njihove podatke pa analizirali za oceno varnosti zdravila, jih je 330 prejelo ketotifen, 165 pa placebo. V navedenih številkah je vključenih tudi 61 otrok (starih od 3 do 11 let): 42 jih je prejelo ketotifen, 19 pa placebo.

V času študije niso poročali o primerih smrti. Pri 3 preiskovancih s ketotifenom in pri 3 preiskovancih s placebom je prišlo do resnih neželenih dogodkov, za katere so ocenili, da niso povezani s študijskim zdravilom.

Med resnimi neželenimi dogodki pri preiskovancih s ketotifenom so bili: bolečine v trebuhu zaradi žolčnih kamnov, kirurška odstranitev tumorja dojke in artroskopski poseg na kolenu. Med resnimi neželenimi dogodki pri preiskovancih s placebom so bili: vnetje žolčnika, miokardni infarkt in hospitalizacija iz neznanega vzroka.

Odstotek vseh preiskovancev, ki so poročali o najmanj enem neželenem dogodku, ki je bil ocenjen kot vzročno povezan s študijskim zdravilom, je bil podoben pri uporabi ketotifena (19,7 %) in placeba (16,4 %). Istovrstna odstotka pri pediatrični populaciji sta 4,8 % oziroma 5,3 %. V obeh preiskovanih skupinah so bili med neželenimi dogodki, za katere so ocenili, da so zagotovo oziroma s morda povezani s študijskim zdravilom, samo pekoč občutek/zbadanje, izcedek, suhe oči, motnje vek, hiperemija, srbenje, solzenje in fotofobija. Simptomi neželenih dogodkov, o katerih so poročali pri pediatričnih preiskovancih, so bili tipično povezani s prehladom, s sindromom gripe ali z okužbo ušes.

Po prekinitvi uporabe ketotifena niso opazili povratne vazodilatacije in srbenja oči.

Pri okulističnih preiskavah, vključno z meritvijo intraokularnega tlaka, niso opazili klinično pomembnih sprememb. Prav tako ni bilo v nobeni terapevtski skupini klinično pomembnih sprememb krvnega tlaka ali frekvence srčnega utripa. Razlike med obema načinoma zdravljenja niso bile niti klinično pomembne niti statistično značilne. Rezultati pri pediatrični populaciji so bili primerljivi z rezultati celotne študijske populacije.

Kljub dnevni odmerku, ki je bil dvakrat višji od priporočenega (z odmerjanjem štirikrat namesto dvakrat na dan), je bila pri kapljicah za oko z 0,025 % ketotifena, ki so jih zdravi preiskovanci z zdravimi očmi (vključno z otroci, ki so bili stari še 3 leta) prejeli šest tednov, lokalno in sistemsko prenašanje primerljivo s tisto pri placebu.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

V farmakokinetični študiji zdravila Zaditen SDU pri 18 zdravih prostovoljcih je bila koncentracija ketotifena v plazmi po 14-dnevni očesni uporabi enega in več odmerkov bistveno pod mejo kvantitativne določljivosti (20 pg (pikogramov)/ml).

Biotransformacija in izločanje

Po peroralni uporabi je izločanje ketotifena bifazna, s kratkim začetnim razpolovnim časom 3 do 5 ur in daljšim končnim razpolovnim časom 21 ur. Približno 1 % snovi se izloči nespremenjene v urinu v 48 urah, 60 do 70 % pa se je izloči v obliki presnovkov. Glavni presnovek je skoraj neaktivni ketotifen-N-glukuronid.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V študijah na živalih, pri ponavljajočih se odmerkih v oko, ni prišlo do neželenih učinkov.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri podganjih samcih je uporaba toksičnih peroralnih odmerkov ketotifena (50 mg/kg/dan) 10 tednov pred parjenjem povzročila zmanjšano plodnost. Vpliv na plodnost samcev in na postnatalni razvoj so opažali samo pri odmerkih, ki so dovolj presegali terapevtski okvir pri človeku, da pomen tega vpliva za klinično uporabo skorajda ni pomemben. Pri podganah, ki so prejemale ketotifen peroralno od 15. dne brejosti do 21. dne po kotitvi v odmerku 50 mg/kg/dan v okviru protokola za mater toksičnega odmerjanja, je prišlo do povečanja postnatalne smrtnosti mladičev, pridobivanje telesne mase v prvih štirih dneh po skotitvi pa je bilo nekoliko zmanjšano.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicerol (E422)
natrijev hidroksid (E524)
voda za injekcije

Zdravilo ne vsebuje konzervansov.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

V neodprtem pretisnem omotu/vrečki: 2 leti.

V odprtem pretisnem omotu/vrečki: 28 dni.

Enoodmerni vsebnik, shranjen brez pretisnega omota/vrečke v škatli: 3 mesece.

Po odprtju enoodmernega vsebnika: uporabite takoj.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebnik je prosojni enoodmerni vsebnik iz LDPE. 4 x 5 enoodmernih vsebnikov v pretisnem omotu iz PVC, aluminija, poliamidnega sloja z aluminijasto pokrivno folijo in papirnega sloja ali vrečki iz polietilena, aluminija in poliestra.

Škatla z 20 enoodmernimi vsebniki s 0,4 ml raztopine (4 x 5 enoodmernih vsebnikov v pretisnem omotu/vrečki).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Vsebino enoodmernega vsebnika uporabite takoj po odprtju. Enoodmerne vsebnike po uporabi zavržite. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Laboratoires THEA
12 rue Louis Blériot
63017 Clermont-Ferrand Cedex 2
Francija

Dodatne informacije

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

INSPHARMA d.o.o.
Bravničarjeva ulica 13
1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

H/03/01691/002-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 22.4.2003
Datum zadnjega podaljšanja: 02.03.2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31.07.2017