

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### КЕТОТИФЕН НИНФИ

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНООПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-4415/27-01.04.	
613/16.10.01	<i>[Signature]</i>

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ketotifen NINFI

**2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Ketotifen hydrogen fumarate, еквивалентен на Ketotifen 1 mg в една таблетка.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Таблетки

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1. Показания**

Продължителна профилактика на бронхиална астма, алергичен ринит, алергични дерматози. Продуктът не оказва ефект при астматични пристъпи.

**4.2. Дозировка и начин на приложение**

**Възрастни:** по 1 таблетка 2 пъти дневно по време на хранене. При недостатъчен терапевтичен ефект след курс на лечение от 4 седмици дозата може да се увеличи - 2 пъти по 2 таблетки.

**Деца:** при деца до 35 kg се назначава по 1/2 таблетка 2 пъти дневно по време на хранене. При деца над 35 kg по 1 таблетка 2 пъти дневно.

Продължителността на терапията се определя от лекуващия лекар.

**4.3. Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество.

**4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

Предшествашо антихистаминово лечение не трябва рязко да се прекратява при започване на терапия с кетотифен. В случай на интеркурентна инфекция лечението с кетотифен трябва да бъде допълнено със специфична антиинфекциозна терапия. Кетотифен понижава

епилептогенния праг, поради което трябва да се прилага с особено внимание при пациенти с анамнеза за епилепсия.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

Комбинираното прилагане на кетотифен с орални антидиабетични средства крие опасност от обратима тромбоцитопения. Възможно е също потенциране ефекта на седативни препарати, на хипнотици, антихистаминови средства и алкохол, поради което подобни комбинации трябва да се избягват.

#### **4.6. Употреба при бременност и кърмене**

Продуктът се прилага по време на бременност само в крайно наложителни случаи. Излъчва се в кърмата, поради което майки получаващи кетотифен не трябва да кърмят.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Кетотифен забавя реакциите, особено в началото на лечението, поради което трябва да се избягва шофиране и работа с машини.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

В началото на лечението може да се появи сухота в устата, сънливост, лек световъртеж, умора, които обикновено отзвучават спонтанно за няколко дни. Понякога се наблюдава наддаване на тегло поради увеличаване на апетита. В редки случаи могат да се наблюдават: болка в корема, гадене или повръщане; симптоми на стимулация на ЦНС - възбуда, раздразнителност, безсъние и безпокойство, особено при деца; прояви на цистит, тъмна урина; повишаване на чернодробните ензими, иктер; кожни реакции - сърбеж, зачервяване и лющене на кожата, обриви; мускулни спазми на крайниците.

Рядко свръхчувствителност към активното вещество.

#### **4.9. Предозиране**

Симптомите на предозиране са неспецифични - сънливост, сухота в устата, световъртеж, умора. В такива случаи продуктът се спира, предприемат се мерки за бързо елиминиране от организма и се назначават симптоматични средства.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Продуктът кетотифен принадлежи към групата на циклохептатиофеноните и притежава изразен антихистаминов ефект. Фармакобиохимичният механизъм на действие се свързва с блокиране на  $H_1$ -хистаминовите рецептори, инхибиране на ензима фосфодиестераза и в резултат повишаване нивото на cAMP в мастоцитите. Кетотифен стабилизира сензибилизираните мастоцити и предотвратява дегранулацията им. Освобождаването на хистамин и други медиатори от циркулиращите базофили и тъканните мастоцити заема централно място в патогенезата на анафилактичните реакции. Приложен самостоятелно не купира астматичните пристъпи, а предотвратява появата им и води до намаляване на продължителността и интензитета им, като в някои случаи те изчезват напълно. Повлиява благоприятно експекторацията.

При фармакологични изследвания на Кетотифен (НИХФИ) е проследена антианафилактичната ефективност и влиянието му върху спонтанното и предизвикано освобождаване на хистамин от мастоцитите на плъхове. Използвани са методите на пасивна кожна анафилаксия на плъхове, експериментален анафилактичен шок на морски свинчета и спектрофотометрично е определено освобождаването на хистамин от мастоцитите на плъх. Получените експериментални данни показват, че Кетотифен (НИХФИ) притежава изразени антианафилактични и антихистаминни свойства, аналогични на тези на Кетотифен (Sandoz).

### 5.2. Фармакокинетични свойства

Характеризира се с добра и бърза резорбция без опасност от кумулиране в организма. Максимална плазмена концентрация се достига 2-4 часа след приема. Steady-state се постига след приемане на минимална дневна доза 2 mg. Около 60% от приетата доза се метаболизира в черния дроб. След перорален прием бионаличността на продукта е 95%. Свързва се 70% с плазмените белтъци.  $V_d = 2.7$  l/kg. Метаболизира се интензивно в черния дроб по три начина: деметилиране, N-окисление, N-глюкуроконюгация.

Метаболитите на Кетотифен са следните: кетотифен-N-глюкуронид - фармакологично неактивен; нор-кетотифен - с подобна на непроменения

кетотифен фармакологична активност; N-оксид кетотифен - с неизвестна фармакологична активност; 10-хидрокси кетотифен - с неизвестна фармакологична активност.

Процесът на елиминиране е двуфазен, като  $t_{1/2\alpha}$  е приблизително 3 часа, а  $t_{1/2\beta}$  - 20 часа. Елиминира се от организма чрез бъбречна екскреция предимно под формата на глюкуронати. Малко количество (0.8%) се отделя чрез бъбреците в непроменен вид.

С оглед по-пълното охарактеризиране на продукта е изследвана сравнителната бионаличност на Кетотифен таблетки 1 mg, производство на НИХФИ АД и Zaditen<sup>®</sup> таблетки 1 mg, производство на Sandoz. Проучването е осъществено като едноцентрово открито рандомизирано кръстосано изследване с посменно прилагане на сравняваните продукти върху здрави доброволци с еднократна доза 2 mg. Данните от фармакокинетичния анализ на двата продукта са следните:

ПРОДУКТ	$C_{max}$ (ng/ml)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng/ml.h)
Кетотифен	6.78±2.31*	2.94±1.01	74.49±21.76
Zaditen	6.99±1.90	2.73±0.77	73.99±16.17

Данните са представени като средни стойности ± SD; \* p<0.05

От резултатите по сравняване на AUC,  $C_{max}$  и  $t_{max}$ , получени при идентични условия за двете лекарствени вещества, може да се заключи, че те са биоеквивалентни по отношение на скоростта и степента на резорбция.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Токсикологичната характеристика на продукта съдържа следните данни:

- Остра ( $LD_{50}$ ) токсичност
- Подостра (30- и 90-дневна) токсичност
- Хронична (180-дневна) токсичност
- Ембриотоксичност и тератогенност
- Мутагенност

Изследването на острата токсичност на субстанция кетотифен е проведено върху бели мишки линия H<sub>1</sub> (18-25 g) и бели плъхове Wistar (130-160 g) от двата пола, разпределени в групи по 6 животни. Кетотифен е

прилаган еднократно перорално и интраперитонеално. Получени са следните резултати:

LD<sub>50</sub> - мишки, перорално - 393 (344÷488) mg/kg т.м.

LD<sub>50</sub> - плъхове, перорално - 147 (122÷178) mg/kg т.м.

LD<sub>50</sub> - мишки, интраперитонеално - 140 mg/kg т.м.

LD<sub>50</sub> - плъхове, интраперитонеално - 47 (39÷57) mg/kg т.м.

Според класификацията на Hodge и Stegner, при перорално приложение на плъхове кетотифен спада към умерено токсичните вещества.

След едномесечно третиране на плъхове с дози 0.3 и 0.6 mg/kg т.м., както и след 90-дневно третиране с дози 0.15 и 0.3 mg/kg т.м., не е наблюдавана статистически значима разлика в телесното тегло на опитните животни спрямо контролните. Хематологичните и биохимични тестове не показват отклонение от нормата. Не е наблюдавана смъртност при опитните животни.

Хроничната (180 дневна) токсичност на кетотифен е изследвана върху 3 групи Wistar плъхове и 2 групи кучета порода Beagle в дози 0.15 и 0.3 mg/kg при плъховете и 0.3 mg/kg при кучетата. Всички животни са наддавали еднакво на тегло, не са установени различия в поведението и смъртността на опитните и контролните животни. Не са намерени статистически значими разлики, показващи наличието на токсични ефекти, предизвикани от кетотифен по отношение на хематологичните показатели.

Експериментални изследвания при плъхове показват, че Кетотифен, производство на НИХФИ, не притежава ембриотоксична и тератогенна активност. При изследване за мутагенност по теста на Ames се установява, че продуктът не притежава мутагенен ефект.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества в една таблетка:**

Cellulose microcrystalline	49.00 mg
Calcium hydrogen phosphate anhydrous	40.00 mg
Wheat starch	46.82 mg
Magnesium stearate	2.80mg

### **6.2. Физико-химични несъвместимости**

Няма.

**6.3. Срок на годност**

Три (3) години.

**6.4. Специални условия на съхранение**

На сухо и защитено от светлина място, при температура не по-висока от 25° С.

**6.5. Данни за опаковката**

**Първична опаковка**

Десет (10) броя необвити таблетки се опаковат в блистер от оранжево прозрачно PVC фолио. Върху алуминиевото фолио се отпечатват означения съгласно Наредба N 7 на МЗ от 22.06.2000 г. Текстовото оформление на блистера е в черен цвят.

**Вторична опаковка**

Три (3) блистера, заедно с листовка се поставят в единична сгъваема кутия, изработена от едностранно пигментно покрит картон. Върху кутията са отпечатани означения съгласно Наредба N 7 на МЗ от 22.06.2000 г. Текстовото оформление на кутията е в черен и бял цвят, а цветовото - в зелен и сив.

**6.6. Препоръки при употреба**

Да не се прилага след изтичане срока на годност, посочен върху опаковката! Да се пази от достъп на деца!

**7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

НИХФИ АД

Бул. "Кл. Охридски" N3, София 1797

**8. ДАТА НА ПОСЛЕДНА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА КХП**

07.11.2001 г.