

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ketotifen Teva 1 mg/5 ml siroop

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

5 ml siroop bevat 1 mg ketotifen (onder de vorm van ketotifenwaterstoffumaraat 1,38 mg).

Hulpstoffen met bekend effect: ethanol, sorbitol, methylparahydroxybenzoesaat- en propylparahydroxybenzoesaat, propyleenglycol (bestanddeel aardbeienaroma).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Siroop

Heldere licht geelachtige enigszins zoete oplossing met een lichte geur van aardbeien.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie op lange termijn van:

- Chronische bronchitis met een allergische component.
- Piepen op jonge leeftijd ("wheezy infant").
- Allergische rhinitis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen:

2 maal daags 5 ml ('s morgens en 's avonds, bij de maaltijden).

Bij patiënten gevoelig voor sedatie door antihistaminica, is het aan te raden om de eerste 5 dagen van de behandeling 5 ml per dag ('s avonds) in te nemen en dit te verhogen tot de volledige therapeutische dosis.

Als na 6-8 weken de symptomen persisteren, kan men de posologie verhogen tot 4 mg per dag, verdeeld over 2 innamen (= 2 x 10 ml), behalve bij sterke sedatie. Bij een hogere dosis, kan een versnelde aanvang van de werking verwacht worden.

Bijzondere populaties

Pediatrische patiënten (leeftijd 6 maanden tot 3 jaar)

Van 6 maanden tot 3 jaar: 2,5 ml siroop (0,5 mg) 2 maal daags ('s morgens en 's avonds, bij de

maaltijden).

Voorbeeld: een kind met een gewicht van 10 kg mag 2,5 ml Ketotifen Teva siroop krijgen 's morgens en 's avonds.

Pediatrische patiënten ouder dan 3 jaar en adolescenten

5 ml siroop, 2 maal daags ('s morgens en 's avonds, bij de maaltijden)

Geriatrische patiënten (leeftijd 65 jaar en ouder)

Er is geen bewijs dat suggereert dat de dosering moet aangepast worden bij oudere patiënten.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis en dus kan er geen aanbeveling voor de dosering verstrekt worden voor deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met verminderde leverfunctie en dus kan er geen aanbeveling voor de dosering verstrekt worden voor deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige bronchodilator therapie: bij gelijktijdig gebruik van bronchodilatoren met Ketotifen Teva, kan de frequentie van het gebruik van de bronchodilatoren verminderd worden.

Indien het noodzakelijk is de behandeling met Ketotifen Teva te stoppen, moet dit geleidelijk gebeuren over een periode van 2-4 weken. De symptomen van astma kunnen terugkeren.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Epilepsie
- Patiënten die behandeld worden met orale antidiabetica
- Borstvoeding

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Trombocytopenie kan voorkomen bij patiënten die gelijktijdig Ketotifen Teva en orale antidiabetica (biguanides) innemen. De gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen moet dus vermeden worden. Zeer zelden werden convulsies gerapporteerd tijdens de behandeling met Ketotifen Teva. Aangezien Ketotifen Teva de convulsiedrempel kan verlagen, moet het met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met antecedenten van epilepsie.

In geval van verminderde aandacht, mogelijks te wijten aan het sedatief effect van ketotifen, moet de dosis gereduceerd worden.

Dit middel bevat 850 mg sorbitol per ml, overeenkomend met 4250 mg/dosis van 5 ml.

Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Dit middel bevat 20 mg alcohol (ethanol) per ml, overeenkomend met 100 mg/dosis (5 ml). De hoeveelheid per dosis in dit middel komt overeen met minder dan 2,5 ml bier of 1 ml wijn. Er zit een kleine hoeveelheid alcohol in dit middel. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

Dit product bevat parahydroxybenzoaten en kan allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid van 5 ml siroop, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Het aardbeienaroma in dit middel bevat 0,7 mg propyleenglycol per ml siroop, overeenkomend met 3,5 mg/dosis van 5 ml.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Ketotifen Teva kan de effecten van centrale zenuwstelsel depressiva, antihistaminica, anticoagulantia en alcohol potentialiseren.

De gelijktijdige toediening van orale antidiabetica en Ketotifen Teva moet vermeden worden (zie rubriek 4.4).

Ketotifen versterkt het effect van bronchodilatoren, waarvan de frequentie van gebruik moet verminderd worden bij gelijktijdige inname van Ketotifen Teva.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Ketotifen Teva op de vruchtbaarheid bij de mens. Resultaten van dieronderzoek duiden niet op beïnvloeding van fertiliteit bij klinisch relevante doses (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Hoewel ketotifen geen effect heeft gehad op de dracht bij dieren noch op de peri- en postnatale ontwikkeling bij doses door de wijfjesdieren getolereerd, is de veiligheid ervan bij zwangere vrouwen nog niet aangetoond. Daarom mag Ketotifen Teva niet worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen, tenzij in dwingende omstandigheden.

Borstvoeding

Bij vrouwelijke ratten komt ketotifen in de melk terecht. Er wordt aangenomen dat ketotifen ook bij de mens in de moedermelk terechtkomt. Daarom mogen vrouwen die met Ketotifen Teva worden behandeld, geen borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De reactiesnelheid van de patiënt kan verminderd zijn, vooral tijdens de eerste dagen van de behandeling. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen uit klinische studies, spontane meldingen en literatuur worden gerangschikt volgens de MedDRA systeem orgaan klasse. Binnen elke systeem orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt

volgens de Preferred Term (PT) frequentie. Aangezien bijwerkingen van spontane meldingen en uit literatuur vrijwillig gemeld werden uit een populatie van onbekende omvang, is het niet mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van de frequentie en worden deze bijwerkingen gecategoriseerd als niet bekend. Evaluatie van de bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan niet worden ingeschat op basis van de beschikbare gegevens). Binnen elke frequentie zijn de ongewenste effecten gerangschikt volgens dalende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: cystitis

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, ernstige cutane bijwerkingen.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: gewichtstoename

*Psychische stoornissen***

Vaak: agitatie, prikkelbaarheid, slapeloosheid en nervositeit

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: duizeligheid*

Zelden: sedatie*

Niet bekend: convulsies, slaperigheid*, hoofdpijn

Maagdarmsstelselaandoeningen

Soms: droge mond*

Niet bekend: braken, misselijkheid, diarree

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: hepatitis, toename van de leverenzymen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet bekend: huiduitslag, netelroos

*Slaperigheid en sedatie, droge mond en duizeligheid kunnen bij het begin van de behandeling optreden, maar verdwijnen meestal spontaan na het verderzetten van de behandeling.

**Symptomen van stimulatie van het centraal zenuwstelsel zoals agitatie, prikkelbaarheid, slapeloosheid en nervositeit werden vooral bij kinderen waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: www.eenbijwerkingmelden.be - e-mail: adr@fagg.be.

4.9 Overdosering

Tekens en symptomen

De voornaamste symptomen van een acute overdosering omvatten: slaperigheid tot sterke sedatie; duizeligheid, verwardheid en desoriëntatie; tachycardie en hypotensie; in het bijzonder bij kinderen, overdreven excitatie of convulsies; reversibele coma.

Behandeling

De behandeling moet symptomatisch zijn. Als het geneesmiddel pas ingenomen is kan een maagspoeling overwogen worden. De toediening van actieve kool kan nuttig zijn. Indien nodig, worden een symptomatische behandeling en monitoring van het cardiovasculair systeem aanbevolen; in geval van excitatie of convulsies mag een snelwerkend barbituraat of een benzodiazepine toegediend worden. Ketotifen Teva wordt niet geëlimineerd door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihistaminica voor systemisch gebruik.
ATC-code: R06AX17

Ketotifen is een niet-bronchodilator anti-astmatisch geneesmiddel dat de effecten van bepaalde endogene substanties, bekend als ontstekingsmediatoren, remt en daardoor een antiallergische activiteit uitoefent.

Laboratoriumstudies, zowel *in vitro* als *in vivo*, hebben de volgende eigenschappen aangetoond:

- Inhibitie van de acute bronchoconstrictorische respons en van de bronchiale hyperreactiviteit, geassocieerd met de activatie van bloedplaatjes door PAF (Platelet Activating Factor) of veroorzaakt door neurale activatie na het gebruik of sympathicomimetische geneesmiddelen of na blootstelling aan allergenen;
- Onderdrukking van de priming van eosinofielen door menselijke recombinante cytokines en daardoor onderdrukking van de instroom van eosinofielen in de inflammatoire loci;
- Ketotifen is een krachtig antihistaminicum in het bezit van niet-competitieve histamine (H1) blokkerende eigenschappen.
- Antagonisme van de bronchoconstrictie, uitgelokt door leukotriënen;
- Inversie en preventie van de experimentele tachyfylixie met isoprenaline.

Ketotifen heeft geen bronchodilaterende werking.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening is de absorptie van ketotifen bijna volledig. De biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 50 % wegens een "first-pass"- effect van 50 %. De maximale plasmaconcentraties worden bereikt na 2-4 uur.

Distributie

De proteïnebinding bedraagt 75 %.

Biotransformatie

Ketotifen-N-glucuronide, dat vrijwel inactief is, is de voornaamste metaboliet. De vrije en de glucurogeconjugeerde metabolieten worden teruggevonden in het plasma en in de urine. Bij herhaalde

doses wordt, zowel voor de onveranderde vorm als voor de metabolieten, ongeveer 3 dagen na het starten van de behandeling, de steady-state bereikt. Er werd op lange termijn geen enkel abnormaal effect van accumulatie of enzymatische inductie geobserveerd.

Eliminatie

De eliminatie van ketotifen is bifasisch met een korte halfwaardetijd van 3-5 uur en een langere van 21 uur. Na 48 uur wordt ongeveer 1 % van de substantie onveranderd langs de urine uitgescheiden en 60-70 % onder de vorm van metabolieten.

Effect van voedsel

De biologische beschikbaarheid van Ketotifen Teva wordt niet beïnvloed door de inname van voedsel. Daarom kan Ketotifen Teva met of zonder voedsel ingenomen worden. Echter, een gelijkmatig plasmaconcentratieprofiel kan waargenomen worden wanneer toegediend bij de maaltijden.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Het patroon van het metabolisme bij kinderen is hetzelfde als bij volwassenen, maar de klaring is hoger bij kinderen. Daarom vereisen kinderen ouder dan de leeftijd van 3 jaar dezelfde dagelijkse dosering als volwassenen.

Gebaseerd op farmacokinetische gegevens, wordt voor kinderen van 6 maanden tot 3 jaar, aanbevolen de helft van de dosering voor volwassenen toe te dienen om vergelijkbare plasmaconcentraties te bereiken.

Leverfunctiestoornis

Er werden geen relevante farmacokinetische studies uitgevoerd met Ketotifen Teva bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Aangezien ketotifen wordt gemetaboliseerd in de lever en de glucuronidering verminderd kan zijn bij ernstige leverinsufficiëntie, is het hoogstwaarschijnlijk dat de klaring van ketotifen verlaagd zal zijn bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en de mogelijkheid tot accumulatie van onveranderd geneesmiddel kan niet worden uitgesloten.

Nierfunctiestoornis

Er werden geen relevante farmacokinetische studies uitgevoerd met Ketotifen Teva bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Echter, gezien het feit dat 60-70% van de dosis wordt uitgescheiden in de urine als metabolieten, kan een verhoogd risico op bijwerkingen als gevolg van accumulatie van metabolieten niet worden uitgesloten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen gebaseerd op conventionele studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en toxiciteit voor de voortplanting en ontwikkeling. De behandeling van mannelijke ratten met een toxische orale dosis ketotifen (50 mg/kg/dag) gedurende 10 weken voor paring resulteerde in een verminderde vruchtbaarheid. Niet-specifieke toxiciteit werd waargenomen bij de zwangere vrouwtjes bij en boven 10 mg/kg. Vanwege de maternale toxiciteit, werd enige afname in overleving van de jongen en gewichtstoename gerapporteerd tijdens de eerste dagen van de postnatale ontwikkeling bij de hoge dosis van 50 mg/kg per dag. Deze effecten in niet-klinische studies werden alleen waargenomen bij blootstellingen ruim boven de maximale blootstelling bij de mens, waardoor ze weinig relevant zijn bij klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Aardbeienaroma (bevat propyleenglycol)
Propylparahydroxybenzoaat
Methylparahydroxybenzoaat
Citroenzuurmonohydraat
Dinatriumwaterstoffosfaatdihydraat
Ethanol
Sorbitol
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij kamertemperatuur (15°C - 25°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van 200 ml (met maatbekertje)

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Teva Pharma Belgium N.V.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE193471

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27/04/1998.

Datum van laatste verlenging: 27/04/2008.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van laatste herziening van de SKP: 06/2023.

Datum van laatste goedkeuring van de SKP: 06/2023.