

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Ketofex Kapseln, 1,38 mg/Hartkapsel
Ketofex Sirup, 1,38 mg/5 ml

Ketotifenfumarat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Kapsel enthält 1,38 mg Ketotifenfumarat, entsprechend 1 mg Ketotifen.

5 ml Sirup (entspricht 1 Messlöffel) enthalten 1,38 mg Ketotifenfumarat, entsprechend 1 mg Ketotifen.

Sonstige Bestandteile:

1 Kapsel enthält 94,22 mg Lactose-Monohydrat.

5 ml Sirup enthalten 1,665 mg Methyl-4-hydroxybenzoat, 0,830 mg Propyl-4-hydroxybenzoat, 100 mg Ethanol 96 % und 4000 mg Sorbitol-Lösung 70 %.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1

3. Darreichungsform

Ketofex Kapseln: Weiße Hartkapsel

Ketofex Sirup: Klare farblose Flüssigkeit

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Längerfristige Anwendung zur Vorbeugung von asthmatischen Beschwerden in Kombination mit anderen antientzündlichen Medikamenten bei Patienten mit allergischer Polysymptomatik.

Allergischer Schnupfen und allergische Hauterkrankungen im Sinne einer symptomatischen Behandlung, wenn eine Therapie mit nicht-sedierenden oralen Antihistaminika, bei Rhinitis allergica auch lokalen Antihistaminika oder lokalen Glukokortikoiden, nicht indiziert ist.

Hinweis:

Zur Behandlung des akuten Asthmaanfalls eignet sich Ketofex Kapseln/Ketofex Sirup nicht.

Aufgrund der Datenlage kann eine alleinige Behandlung des Asthma bronchiale mit Ketofex Kapseln/Ketofex Sirup nicht empfohlen werden. Mit einem Wirkungseintritt von Ketotifen ist erst nach 8–12 Wochen zu rechnen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**Dosierung***Ketofex Kapseln:*

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 3 Jahren nehmen während der ersten 3–4 Tage der Behandlung abends je 1 Kapsel ein, danach morgens und abends je 1 Kapsel. Falls notwendig, kann bei Erwachsenen und Kindern ab 10 Jahren die Dosis auf maximal 2 Kapseln morgens und abends erhöht werden.

Ketofex Sirup:

Kleinkinder von 6 Monaten bis 3 Jahren erhalten morgens und abends je 1/2 Messlöffel zu 2,5 ml (entspricht 0,5 mg Ketotifen).

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 3 Jahren nehmen während der ersten 3–4 Tage der Behandlung abends je 1 Messlöffel zu 5 ml (entspricht 1 mg Ketotifen) Ketofex Sirup ein, danach morgens und abends je 1 Messlöffel zu 5 ml (entspricht 1 mg Ketotifen) Ketofex Sirup.

Falls notwendig, kann bei Erwachsenen und Kindern ab 10 Jahren die Dosis auf maximal 2 Messlöffel zu 5 ml (entspricht 2 mg Ketotifen) Ketofex Sirup morgens und abends erhöht werden.

Art und Dauer der Anwendung*Ketofex Kapseln:*

Die Kapseln sind mit Flüssigkeit einzunehmen.

Ketofex Sirup:

Der Sirup kann unverdünnt oder mit etwas Flüssigkeit (Tee oder Fruchtsaft) eingenommen werden.

Da mit einem Wirkungseintritt erst nach einer Behandlungsdauer von 8–12 Wochen zu rechnen ist, sollte die Behandlung entsprechend lange durchgeführt werden. Eine Reduktion der Begleitmedikation sollte erst nach Ablauf dieses Zeitraums erwogen werden.

Eine besondere Begrenzung der Anwendungsdauer ist nicht vorgesehen.

Ketofex Kapseln/Ketofex Sirup sollen nicht abrupt abgesetzt werden, sondern allmählich über einen Zeitraum von 2–4 Wochen ausgeschlichen werden, da sich das Krankheitsbild sonst verschlechtern kann.

Spezielle Hinweise

Besondere Dosierungsempfehlungen bei leber- oder niereninsuffizienten Patienten können wegen fehlender pharmakokinetischer Untersuchungen an diesem Patientenkollektiv nicht gegeben werden (siehe auch 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Bekannte Überempfindlichkeit gegen Ketotifen oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Liste der sonstigen Bestandteile)
- Epilepsie
- Patienten, die mit oralen Antidiabetika behandelt werden
- Stillzeit

zusätzlich für Ketofex Sirup:

- Überempfindlichkeit gegenüber Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ketotifen ist nicht geeignet zur Vorbeugung oder Behandlung akuter Asthmaanfälle. Symptomatisch und vorbeugend wirkende Antiasthmatica, die der Patient bereits einnimmt, sollten niemals abrupt abgesetzt werden, wenn eine Langzeitbehandlung mit Ketofex angefangen wird. Dies gilt insbesondere für systemische Kortikosteroide wegen dem möglichen Vorhandensein einer Nebennierenrindeninsuffizienz bei steroidabhängigen Patienten; in solchen Fällen kann die Wiederherstellung einer normalen Hypophysen-Nebennieren-Reaktion

auf Stresssituationen bis zu einem Jahr dauern.

Die Asthmatherapie sollte dem Schweregrad entsprechend stufenweise erfolgen. Der Erfolg der Therapie sollte durch regelmäßige ärztliche Untersuchungen und durch eine tägliche Selbstkontrolle (z.B. durch die Aufzeichnung des mit dem Peak-flow-Meter gemessenen Atemstoßes) überprüft werden. Im akuten Asthmaanfall sollte ein kurz wirkendes inhalatives Beta-Sympathomimetikum angewendet werden. Thrombozytopenie kann bei Patienten auftreten, die Ketofex gleichzeitig mit oralen Antidiabetika einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme dieser Arzneimittel sollte deshalb vermieden werden.

Über Krämpfe wurde während der Therapie mit Ketofex sehr selten berichtet. Da Ketofex die Krampfschwelle herabsetzen kann, sollte es mit Vorsicht bei Patienten mit Epilepsie in der Krankengeschichte verwendet werden.

Bei Diabetikern sollte der Gehalt an Kohlenhydraten des Sirups (5 ml = 2,76 g Kohlenhydrate) berücksichtigt werden.

Bei einer verminderten Aufmerksamkeit, möglicherweise aufgrund der sedierenden Wirkung von Ketofex, sollte die Dosis reduziert werden.

Ketofex Kapseln:

Die Kapseln enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Ketofex Sirup:

Hinweis für Diabetiker: 1 Meßlöffel (5 ml) von Ketofex Sirup enthält 2,65 g Sorbitol (eine Quelle für 0,66 g Fructose) entsprechend ca. 0,23 Proteineinheiten (BE). Sorbitol kann eine leicht laxierende Wirkung haben. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Ketofex Sirup nicht einnehmen.

Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält 2,4 Vol.-% Alkohol.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ketofex kann die Wirkung von ZNS Depressiva, Antihistaminika, Antikoagulanzen und Alkohol verstärken. Die gleichzeitige Verabreichung von oralen Antidiabetika und Ketofex sollte vermieden werden (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Ketotifen erhöht die Wirkung von Bronchodilatoren, deren Anwendungshäufigkeit bei gleichzeitiger Einnahme mit Ketofex verringert werden sollte.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Obwohl Ketotifen keinen Einfluss auf die Trächtigkeit sowie auf die peri- und postnatale Entwicklung in Dosierungen hatte, die von den Muttertieren vertragen wurden,

ist seine Unbedenklichkeit in der Schwangerschaft beim Menschen nicht erwiesen. Ketofex sollte deshalb Schwangeren nur in zwingenden Ausnahmefällen verabreicht werden.

Stillzeit

Ketotifen geht in die Muttermilch von Ratten über. Es ist anzunehmen, dass dieser Wirkstoff auch beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Deshalb sollten Mütter, die Ketofex erhalten, nicht stillen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während der ersten Behandlungstage mit Ketofex kann das Reaktionsvermögen des Patienten beeinträchtigt sein und er/sie sollte deshalb vorsichtig sein beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol und Arzneimitteln, die ihrerseits das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen (Übersicht 1) sind nach Häufigkeit geordnet, die häufigsten zuerst, üblicherweise wie folgt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad sortiert.

Übersicht 1:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Gelegentlich: Zystitis

Störungen des Immunsystems

Sehr selten: Schwere Hautreaktionen (Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom)

Zusätzlich für Ketofex Sirup:

Nicht bekannt: Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Gewichtszunahme infolge Appetitsteigerung

Störungen der Psyche

Häufig: Erregung, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität

Störungen des Nervensystems

Sehr häufig: Müdigkeit
Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel
Zentralnervöse Störungen wie z. B. Unruhe, Aggressivität, Verwirrtheit, Schlafstörungen, bevorzugt bei Kindern

Störungen des Magen-Darm-Trakts

Häufig: Mundtrockenheit, Übelkeit

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatitis, erhöhte Leberenzymwerte

Haut/Unterhautzellgewebe

Exantheme, Urtikaria

Atemwege/Brustraum/Mediastinum

Häufig: Verschlimmerung des Asthma bronchiale (zu Therapiebeginn)

Schläfrigkeit und Müdigkeit, Mundtrockenheit und Schwindel können bei Behandlungsbeginn auftreten, verschwinden aber normalerweise spontan mit zunehmender Behandlungsdauer. Es wurde berichtet über Erbrechen, Krämpfe und Ausschlag.

4.9 Überdosierung

Die wichtigsten Symptome einer akuten Überdosierung sind: Schläfrigkeit bis schwere Sedierung; Schwindel, Verwirrtheit und Orientierungslosigkeit; Tachykardie und Hypotonie; besonders bei Kindern Übererregbarkeit oder Krämpfe; reversibles Koma. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Wenn das Arzneimittel erst vor kurzem eingenommen wurde, kann eine Magenspülung in Betracht gezogen werden. Die Verabreichung von medizinischer Kohle kann hilfreich sein. Falls erforderlich wird empfohlen, eine symptomatische Behandlung und die Überwachung der Herz-Kreislaufunktionen durchzuführen. Bei Erregung oder Krämpfen können kurzwirksame Barbiturate oder Benzodiazepine verabreicht werden. Ketotifen ist nicht dialysierbar.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihistaminika, Mastzellstabilisator
ATC-Code: R06AX17

Ketotifen ist ein oral wirksames trizyklisches Benzocycloheptathiophen-Derivat mit verschiedenen pharmakologischen Eigenschaften. So zeigt Ketotifen eine Aktivität als Antihistaminikum mit einer starken Spezifität für H₁-Rezeptoren sowie schwache anticholinerge Wirkungen. Als weitere Eigenschaften, die für die Prävention allergischer Reaktionen von Bedeutung sein können, wurden nachgewiesen:

- Hemmung der Mastzelldegranulation mit verminderter Freisetzung von Mediatoren wie Histamin und Leukotrienen
- Inhibierung der durch SRS-A induzierten Bronchokonstriktion
- Calcium-Antagonismus
- Anhebung des intrazellulären cAMP-Spiegels durch Phosphodiesterasehemmung
- Prävention oder Wiederherstellung einer verminderten Empfindlichkeit von β₂-Rezeptoren
- Unterdrückung der Aktivierung von Eosinophilen
- Hemmung des Allergie- und Entzündungsmediators PAF (Platelet-activating factor)

Im Gegensatz zu seiner Wirksamkeit als Prophylaktikum hat Ketotifen keine therapeutische Wirkung auf den akuten Anfall

von Asthma bronchiale und besitzt keine bronchodilatatorischen Eigenschaften. Die volle Wirksamkeit tritt erst nach 8–12 Wochen ein. Die Wirkung einer Einzeldosis hält bis zu 12 Stunden an.

Ketotifen kann initial sedierend wirken. Dieser Effekt geht überwiegend nach der ersten Behandlungswoche zurück.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ketotifen wird nach oraler Gabe zu über 80 % resorbiert. Wegen des First-pass-Effekts liegt die Bioverfügbarkeit bei etwa 50 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach 2–4 Stunden erreicht, die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 20 Stunden. Die therapeutische Plasmakonzentration beträgt 1–4 µg/ml, die Plasmaproteinbindung ca. 75 %. Ketotifen passiert die Blut-Hirn- und die Plazentaschranke und geht in die Muttermilch über.

Ketotifen wird zum größten Teil in der Leber glucuronidiert und demethyliert. Als Hauptmetabolit entsteht das inaktive Ketotifen-N-Glucuronid, weiterhin die N-Demethyl-Form, die pharmakologisch aktiv ist. Bei Kindern findet sich als Zeichen einer schnelleren Verstoffwechselung eine signifikant erhöhte N-Demethyl-Metabolitenkonzentration. Muttersubstanz (weniger als 1 % unverändert) und Metaboliten werden zu über 60 % mit dem Urin ausgeschieden, ein geringer Anteil mit den Fäzes. Die Elimination bei eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion wurde bisher nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus tierexperimentellen Untersuchungen zur chronischen Toxizität von Ketotifen an Ratte und Hund nach oraler Verabreichung zeigten sich toxische Effekte erst in Dosierungen, die weit über den in der Humantherapie verwendeten Dosen liegen. Diese können daher als wenig relevant für die klinische Verwendung angesehen werden.

In mehreren In-vitro- und In-vivo-Mutagenitätstests konnte bis in Konzentrationen, die weit über den in der Humantherapie verwendeten Dosen liegen, kein Hinweis auf eine mutagene Wirkung von Ketotifen gefunden werden.

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorverzeugendes Potenzial von Ketotifen.

Bei Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität an trächtigen Ratten und Kaninchen fanden sich unterhalb des maternaltoxischen Dosisbereiches keine Hinweise auf teratogene Wirkungen oder andere toxische Wirkungen auf die Nachkommen. Ketotifen ist im Hinblick auf Langzeitauswirkungen einer prä- und postnatalen Exposition unzureichend geprüft.

Bei oralen Dosen im toxischen Bereich wurden reversible Fertilitätsminderungen bei männlichen Ratten beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ketofex Kapseln:

Mikrokristalline Cellulose

Lactose-Monohydrat
 Maisstärke
 Talkum
 Hochdisperses Siliciumdioxid
 Magnesiumstearat
 Gelatine
 Titandioxid

Ketofex Sirup:

Methyl-4-hydroxybenzoat
 Propyl-4-hydroxybenzoat
 Ethanol 96 %
 Sorbitol-Lösung 70 %
 Citronensäure
 Dinatriumhydrogenphosphat
 Himbeer-Aroma
 Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ketofex Kapseln: 36 Monate
Ketofex Sirup: 36 Monate, nach An-
 bruch 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ketofex Kapseln
 Keine.

Ketofex Sirup

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ketofex Kapseln: Blisterstreifen aus Aluminium- und Kunststoffolie in Packungen zu
 20 Kapseln
 50 Kapseln
 100 Kapseln

Ketofex Sirup: Braunglasflaschen zu
 100 ml Sirup
 200 ml Sirup

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Dermapharm AG
 Lil-Dagover-Ring 7
 82031 Grünwald
 Tel.: 089/64186-0
 Fax: 089/64186-130

8. Zulassungsnummern

Ketofex Kapseln: 11728.00.00
Ketofex Sirup: 11728.00.01

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Ketofex Kapseln:
 11.03.1991/26.01.2007
Ketofex Sirup:
 22.03.1991/26.01.2007

10. Stand der Information

März 2013

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt