

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zaditen® 1 mg/5 ml Sirup

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml Sirup enthalten 1,38 mg Ketotifenhydrogenfumarat, entsprechend 1,0 mg Ketotifen.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

5 ml Sirup enthalten 100 mg Ethanol 95 % (2,4 Vol.%), 1,67 mg Methyl(4-hydroxybenzoat), 0,84 mg Propyl(4-hydroxybenzoat), 1,5 g Sucrose (Saccharose) und 1,75 g Sorbitol (Ph. Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Klarer, farbloser bis schwach gelblich gefärbter Sirup.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dieses Arzneimittel ist ein Antihistaminikum.

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 Asthmaanfalles eignet sich Zaditen nicht.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Mit dem der Packung beifügten Messbecher kann die vorgeschriebene Dosierung genau eingehalten werden.

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

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

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

Besondere Dosierungsempfehlungen bei leber- oder niereninsuffizienten Patienten können wegen fehlender pharmakokinetischen Untersuchungen an diesem Patienten-

tenkollektiv nicht gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Art und Dauer der Anwendung

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.

Zaditen soll nicht abrupt abgesetzt werden, sondern allmählich über einen Zeitraum von 2–4 Wochen ausgeschlichen werden, da sich das Krankheitsbild sonst verschlechtern kann. Eine besondere Begrenzung der Anwendungsdauer ist nicht vorgesehen.

Zaditen wird für die Anwendung bei Kindern unter 6 Monaten nicht empfohlen aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Ketotifen, Methyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.), Propyl-4-hydroxybenzoat (Ph. Eur.) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Epilepsie;
- Patienten, die mit oralen Antidiabetika behandelt werden;
- Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ketotifen ist nicht wirksam bei der Verhinderung oder Behandlung von akuten Asthma-Anfällen. Eine symptomatische und/oder prophylaktische Behandlung mit Antiasthmika sollte niemals abrupt beendet werden, wenn eine Langzeit-Behandlung mit Zaditen begonnen wurde. Dies gilt insbesondere bei systemischer Gabe von Kortikosteroiden, wegen einer möglichen Nebennierenrindeninsuffizienz bei Steroid-abhängigen Patienten. Bei solchen Fällen kann die Wiederherstellung einer normalen Hypophysen-Nebennieren-Funktion bis zu 1 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.

Eine Thrombozytopenie kann bei Patienten, die Zaditen gleichzeitig mit oralen Antidiabetika einnehmen, auftreten. Die gleichzeitige Verabreichung dieser Medikamente sollte daher vermieden werden.

Krampfanfälle wurden sehr selten während einer Zaditen-Therapie berichtet. Da Zaditen die Krampfschwelle senken kann, sollte Zaditen mit Vorsicht bei Patienten mit einer Epilepsie-Anamnese eingesetzt werden.

Bei reduzierter Aufmerksamkeit, die möglicherweise durch die sedierende Wirkung von Zaditen hervorgerufen wurde, sollte die Dosis reduziert werden.

Der häufige und dauernde Gebrauch von Zaditen Sirup kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

Zaditen Sirup enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Zaditen nicht einnehmen. Bei Säuglingen und Kleinkindern sollte die Möglichkeit einer bisher nicht ererbten Unverträglichkeit gegenüber Sorbitol bzw. Fructose bedacht werden.

5 ml Zaditen Sirup enthalten 1,5 g Sucrose (Zucker) entsprechend ca. 0,125 Broteinheiten (BE), und 1,75 g Sorbitol, entsprechend ca. 0,145 Broteinheiten (BE). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Zaditen kann die Wirkung von Beruhigungsmitteln, Schlafmitteln, Antihistaminika, Antikoagulantien und Alkohol verstärken.

Die gleichzeitige Verabreichung von oralen Antidiabetika und Zaditen sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Ketotifen erhöht die Wirkung von Bronchodilatoren; deren Häufigkeit der Verwendung sollte reduziert werden, wenn sie zur gleichen Zeit wie Zaditen verabreicht werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Obwohl Ketotifen keine Auswirkung auf die Schwangerschaft und die peri- und postnatale Entwicklung in tierexperimentellen Studien in Dosierungen, die von den Muttertieren vertragen wurden, hatte, ist die Sicherheit in der Schwangerschaft beim Menschen nicht bestätigt. Zaditen sollte daher während der Schwangerschaft nur in zwingenden Fällen verabreicht werden.

Stillzeit

Ketotifen geht bei Ratten in die Muttermilch über. Es wird davon ausgegangen, dass dieses Medikament auch in die menschliche Muttermilch übergeht. Daher sollten Mütter, die Zaditen einnehmen, nicht stillen.

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

Dieses Arzneimittel kann, insbesondere in den ersten Tagen der Behandlung und auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch, das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Der Patient sollte daher Vorsicht bei der Bedienung von

Fahrzeugen oder Maschinen walten lassen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol und Arzneimitteln, die ihrerseits das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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 werden die Nebenwirkungen nach abnehmenden Schweregrad geordnet.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Gelegentlich: Zystitis

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, schwere Hautreaktion

Nicht bekannt: Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen (selten Bronchospasmen)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Gewichtszunahme

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Erregung, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Schwindelgefühl

Selten: Sedierung

Sehr selten: Krampfanfälle

Nicht bekannt: Zentralnervöse Störungen, wie z. B. Unruhe, Aggressivität, Verwirrtheit, Schlafstörungen, Nervosität, bevorzugt bei Kindern

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Verschlimmerung des Asthma bronchiale (zu Therapiebeginn)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Mundtrockenheit, Übelkeit, Erbrechen (mit zunehmender Behandlungsdauer können diese Nebenwirkungen abklingen)

Nicht bekannt: Aufgrund des Gehaltes an Sorbitol können bei Anwendung dieses Arzneimittels Magenbeschwerden (Magenverstimmung) und Durchfall auftreten.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Anstieg der Leberenzyme, Hepatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Nicht bekannt: Allergisch bedingte Exantheme, Urticaria

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Gelegentlich: Zystitis

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden

Sehr häufig: Müdigkeit

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

Gelegentlich: Gewichtszunahme infolge Appetitsteigerung

Mit zunehmender Behandlungsdauer können diese Nebenwirkungen abklingen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Bisher ist die Einnahme von Einzeldosen bis zu 120 mg Ketotifen ohne letalen Ausgang bekannt geworden. Nach Einnahme extrem hoher Dosen können folgende Symptome auftreten:

Müdigkeit, Schläfrigkeit, Konfusion, Desorientierung, Brady- oder Tachykardie, Hypotension, Tachypnoe, Dyspnoe, Zyanose, Übererregbarkeit und Krämpfe (besonders bei Kindern), Koma.

Therapie von Intoxikationen

Entfernung aus dem Gastrointestinaltrakt durch

- Magenspülung
- medizinische Kohle
- salinische Laxanzien.

Ketotifen ist nicht dialysierbar.

Eine ggf. erforderliche symptomatische oder spezifische Behandlung sollte folgende Maßnahmen umfassen:

- Überwachung der Herz-Kreislauf- und Atemfunktionen
- bei anticholinergen Effekten Physostigmin
- bei Erregung oder Krämpfen kurzwirksame Barbiturate oder Benzodiazepine.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Weitere Antihistaminika zum systemischen Gebrauch.

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 glukuronidiert 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. Sie können 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.

Lanzierungsuntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf ein tumorzeugendes 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-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

Wasserfreie Citronensäure (Ph. Eur.), Ethanol 95 %, Dinatriumhydrogenphosphat, Methyl(4-hydroxybenzoat), Propyl(4-hydroxybenzoat), Sucrose (Saccharose), Sorbitol-Lösung 70 % (nicht-kristallisierend) (Ph. Eur.), gereinigtes Wasser, Erdbeer-Aroma.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch

Nach Anbruch ist Zaditen Sirup 2 Monate lang haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasflaschen
 Packungsgrößen: Originalpackungen mit 100 ml [N 2] Sirup und 200 ml [N 3] Sirup

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sigma-Tau
 Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.
 Viale Shakespeare, 47
 00144-Rom, Italien

Mitvertrieb

sigma-tau Arzneimittel GmbH
 Liebherrstr. 22
 80538 München
 Telefon: 089-55 066 75-0
 Fax: 089-55 066 75-25
 E-mail: info@sigma-tau.de
 Website: www.sigma-tau.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

28.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
 07.12.1979

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
 14.01.2004

10. STAND DER INFORMATION

06.2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt