

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ
KETOTIFEN NINFI

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ketotifen NINFI

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ketotifen hydrogen fumarate, еквивалентен на Ketotifen 0,2 mg/ml сироп.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сироп

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Продължителна профилактика на алергична или смесена форма на бронхиална астма, алергичен бронхит, алергичен ринит, алергични дерматози; профилактика и лечение на мултисистемни алергии.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Възрастни: 2 пъти дневно по 5 ml сироп перорално с мерителна чашка, обикновено сутрин и вечер по време на хранене. При недостатъчен терапевтичен ефект след курс на лечение от 4 седмици дозата може да се увеличи - 2 пъти дневно по 10 ml сироп.

Деца: при деца над 3 години се прилагат по 0,125 ml сироп на kg телесно тегло 2 пъти дневно: 12-18 kg по 2 ml; 19-25 kg - по 3 ml; 26-35 kg - по 4 ml; над 35 kg - по 5 ml.

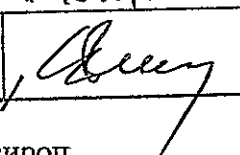
Добре изразен терапевтичен ефект се постига обикновено след 10-седмичен период на лечение.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към някои от съставките; първите 3 месеца на бременността.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Продуктът не купира самостоятелно астматичните пристъпи!

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-4943/12.03.02г	
697/12.02.02	



Този продукт съдържа 2,5 об.% етанол. Всяка доза (5 ml) съдържа до 0,1 g алкохол. Приемането на този продукт може да бъде опасно за страдащите от чернодробни заболявания, алкохолизъм, епилепсия, мозъчни увреждания или заболявания, както и за бременни жени и деца. Може да промени или засили действието на други лекарства.

Кетотифен сироп съдържа 35 g сорбитол в 100 ml сироп. Когато се приема съгласно препоръките за дозиране, всяка доза (5 ml) набавя до 1,75 g сорбитол. Неподходящ е при вродена непоносимост към фруктоза. Може да причини стомашно дразнене и диария.

Този лекарствен продукт съдържа метил парахидроксибензоат и пропилен парахидроксибензоат. Известно е, че причиняват забавен тип алергични реакции, напр. контактен дерматит. Рядко предизвикват реакции на свръхчувствителност от бърз тип с уртикария и бронхоспазм.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Едновременното прилагане на кетотифен с орални антидиабетични средства може да предизвика обратима тромбоцитопения. Възможно е също потенциране ефекта на седативните препарати, на хипнотиците, антихистаминовите средства и алкохола, поради което подобни комбинации трябва да се избягват.

4.6. Употреба при бременност и кърмене

Кетотифен не се прилага през първите три месеца на бременността. Въпреки че няма данни за тератогенен ефект, кетотифен може да се прилага при бременни жени само ако ползата от приложението превишава потенциалния риск за плода. Кетотифен се излъчва в кърмата, поради което майките не трябва да кърмят.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Поради индивидуално проявяващи се различни реакции като сънливост и забавяне на рефлексите, при лечение с продукта може да се наруши способността за активно участие в уличното движение, или за обслужване на машини. Това важи особено в началото на лечението, при повишаване на дозата, при смяна на лечението с друг препарат, или при приемане на алкохол.



4.8. Нежелани лекарствени реакции

Продуктът обикновено се понася добре. В редки случаи са възможни прояви на свръхчувствителност. В началото на лечението може да се появи обща отпадналост, главоболие, загуба на апетита, сухота в устата, сънливост, лек световъртеж, лесна уморяемост, треска, изпотяване, болки в мускулите, които обикновено преминават спонтанно за няколко дни. В отделни случаи реакции от страна на стомашно-чревния тракт - стомашна болка, гадене и повръщане. В редки случаи са наблюдавани кожни реакции - обриви, сърбеж, зачервяване, лющене, пожълтяване на кожата и очите; парене и болка при уриниране, често уриниране, потъмняване на урината.

4.9. Предозиране

Симптомите на предозиране включват: замъглено виждане, дезориентация, замаяност, сънливост, тахикардия, хипотония, повишена възбудимост и конвулсии (особено при деца).

В такива случаи продуктът се спира, предприемат се мерки за бързото му елиминиране от организма и се назначават симптоматични средства.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Кетотифен хидроген фумарат е ефективно антиалергично лекарство. 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 повишаване нивото на cAMP в мастоцитите. Кетотифен стабилизира сензибилизираните мастоцити и предотвратява дегранулацията им. Приложен самостоятелно не купира острите астматичните пристъпи, а предотвратява появата им и води до намаляване на тяхната честота, продължителност и интензитет. Продуктът оказва противовъзпалителен ефект при белодробни заболявания и повлиява благоприятно експекторацията.

При фармакологични изследвания е проследена антианафилактичната ефективност и антихистаминовите свойства на субстанция Кетотифен НИХФИ. Използвани са методите на пасивна кожна анафилаксия на плъхове.



експериментален анафилактичен шок на морски свинчета и спектрофотометрично е определено освобождаването на хистамин от мастоцити на плъх.

Кетотифен хидроген фумарат инхибира антиген-антитяло кожната анафилактична реакция при експериментални животни, приложен в доза 0,5 и 1 mg/kg интравенозно и 5 и 10 mg/kg перорално, както и предизвиканата от хистамин реакция, без да оказва влияние върху серотониновата реакция.

Кетотифен оказва инхибиращо действие върху анафилактичния шок при морски свинчета при подкожно въвеждане в ниски концентрации - ED_{50} - 0,004 mg/kg, изразяващо се в намаляване смъртността на опитните животни.

В опит, целящ фармакологичното проучване на влиянието на субстанция Кетотифен НИХФИ върху освобождаването на хистамин от мастоцити на плъх, извършено по метода на Johnson и Morgan е установено, че при концентрация $2,5 \cdot 10^{-4}$ mol/l, освобождаването се увеличава до 30% и при $5 \cdot 10^{-4}$ mol/l то достига 55%. При концентрация от $1 \cdot 10^{-3}$ mol/l кетотифен, освобождаването на хистамин намалява до 35%. При концентрация от $1 \cdot 10^{-5}$ до $1 \cdot 10^{-4}$ mol/l кетотифен потиска освобождаването на хистамин с 10-15%, провокирано от 1 и 2 mcg на тест съединението 48/80.

Проучено е влиянието на Кетотифен НИХФИ върху имунната система на ICR мишки в течение на 4 и 30 дни в дози 0,03 и 0,18 mg/kg. Установено е, че продуктът не предизвиква изменения в лимфоидните органи на животните, не повлиява хуморалния и клетъчномедитирания имунен отговор срещу антигена на овнешки еритроцити, не потиска фагоцитозата и не притежава автосензибилизиращи свойства.

Получените експериментални данни показват, че субстанция Кетотифен НИХФИ притежава изразени антианафилактични и антихистаминови свойства.

5.2. Фармакокинетични свойства

Кетотифен се характеризира с добра и бърза резорбция, без опасност от кумулиране в организма. Максимална плазмена концентрация се достига след 2-4 часа. Около 60% от приетата доза се подлага на first-pass ефект в черния дроб. След перорален прием бионаличността на продукта е 95%. Свързва се 75% с плазмените белтъци. Метаболизира се интензивно в черния дроб по три



начина: деметилиране, N-окисление, N-глюкуроконюгация. Метаболитите на Кетотифен хидроген фумарат са следните: кетотифен-N-глюкуронид - фармакологично неактивен; нор-кетотифен - с подобна на непроменения кетотифен фармакологична активност; N-оксид кетотифен - с неизвестна фармакологична активност; - 10-хидроксид кетотифен - с неизвестна фармакологична активност. Процесът на елиминиране е двуфазен $t_{1/2} (\alpha)$ е 3-5 часа, а $t_{1/2} (\beta)$ - 21 часа. Излъчва се от организма чрез бъбречна екскреция предимно под формата на глюкурониди 60-70%. Малко количество 1% се отделя чрез бъбреците в непроменен вид.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Изследването на острата токсичност (LD_{50}) на субстанция Кетотифен хидроген фумарат е проведено върху бели мишки и бели плъхове Wistar след еднократно перорално и интраперитонеално приложение. Получени са следните резултати:

LD_{50} - мишки, перорално - 393 (344÷488) mg/kg т.м.

LD_{50} - плъхове, перорално - 147 (122÷178) mg/kg т.м.

LD_{50} - мишки, интраперитонеално - 140 mg/kg т.м.

LD_{50} - плъхове, интраперитонеално - 47 (39÷57) mg/kg т.м.

Според класификацията на Hodge и Sterner, при перорално приложение на плъхове Кетотифен хидроген фумарат спада към умерено токсичните вещества.

Субстанция кетотифен не показва токсични ефекти 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.

Хроничната (180-дневна) токсичност на субстанция Кетотифен е изследвана върху 3 групи плъхове Wistar в дози 0,15 и 0,3 mg/kg и 2 групи кучета порода Beagle в доза 0,3 mg/kg. Не са отбелязани статистически значими разлики, предполагащи наличието на токсични ефекти по всички изследвани показатели. Патоморфологичните и хистохимичните проучвания не са показали патологични изменения във вътрешните органи на експерименталните животни.



Кетотифен не притежава ембриотоксична и тератогенна активност при приложение върху плъхове, а теста на Ames доказва и липса на мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества в g на 100 ml сироп:

Sorbitol	35,00
Methyl Parahydroxybenzoate	0,10
Propyl Parahydroxybenzoate	0,02
Citric acid, monohydrate	0,20
Disodium phosphate dihydrate	0,60
Ethanol 96%	2,00
Saccharin sodium	0,02
Essence strawberry	0,06
Purified water	до 100 ml

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма данни.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

На защитено от светлина място, при температура под 25°C.

Да се пази от достъп на деца!

6.5. Данни за опаковката

Първична опаковка

Кетотифен сироп (100 ml) се пълни в тъмни стъклени флакони с вместимост 100 ml.

Вторична опаковка

Флаконът, заедно с листовка и дозировъчна чашка се поставя в единична картонена съгваема кутия.



6.6. Препоръки при употреба

Да не се прилага след изтичане срока на годност, посочен върху опаковката!

Сиропът може да се използва до 1 месец след отваряне на флакона!

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

НИХФИ АД

София 1797, бул. "Кл. Охридски" No 3

8. ДАТА НА ИЗГОТВЯНЕ НА ХАРАКТЕРИСТИКАТА

10.01.2002 г.

