

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ketotifen STADA® 1 mg Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Hartkapsel enthält 114,22 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Hartkapsel

Weißer Hartkapsel.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren nehmen während der ersten 3–4 Tage der Behandlung abends je 1 Hartkapsel ein, danach morgens und abends je 1 Hartkapsel.

Falls notwendig, kann bei Erwachsenen und Kindern ab 10 Jahren die Dosis auf maximal 2 Hartkapseln morgens und abends erhöht werden.

Patienten mit Leber- oder Niereninsuffizienz

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

Art und Dauer der Anwendung

Die Hartkapseln sind mit Flüssigkeit einzunehmen.

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.

Ketotifen STADA® 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.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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 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 Ketotifen STADA® angefangen wird. Dies gilt insbesondere für systemische Kortikosteroide wegen des möglichen Vorhandenseins 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 Ketotifen gleichzeitig mit oralen Antidiabetika einnehmen. Die gleichzeitige Einnahme dieser Arzneimittel sollte deshalb vermieden werden.

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

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ketotifen STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ketotifen kann die Wirkung von ZNS-Depressiva, Beruhigungsmitteln, Schlafmitteln, Antihistaminika, Antikoagulanzen und Alkohol verstärken. Die gleichzeitige Verabreichung von oralen Antidiabetika und Keto-

tifen muss vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.3).

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

Es sind keine Wechselwirkungen mit anderen, häufig angewendeten Antiasthmatica bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Obwohl Ketotifen keinen Einfluss auf die Fruchtbarkeit 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 (siehe Abschnitt 5.3). Mit der Anwendung von Ketotifen in der Schwangerschaft liegen keine Erfahrungen vor. Ketotifen 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 dürfen Mütter, die Ketotifen erhalten, nicht stillen (siehe Abschnitt 4.3).

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

Diese Arzneimittel können, 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 vorsichtig sein bei der Bedienung von Fahrzeugen oder Maschinen. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol und Arzneimitteln, die ihrerseits das Reaktionsvermögen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeiten geordnet; die häufigsten zuerst, unter Verwendung folgender Einteilung: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Gelegentlich: Zystitis.

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, schwere Hautreaktionen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Gelegentlich: Gewichtszunahme infolge Appetitsteigerung.

Mit zunehmender Behandlungsdauer kann diese Nebenwirkungen abklingen.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Erregung, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Nervosität.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel.

Selten: Sedierung.

Nicht bekannt: Krämpfe, zentralnervöse Störungen, wie z.B. Unruhe, 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.

Nicht bekannt: Erbrechen.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Hepatitis, Erhöhung der Leberenzyme.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Nicht bekannt: Exantheme, Urtikaria.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Müdigkeit.

Schläfrigkeit und Müdigkeit, Mundtrockenheit und Schwindel können bei Behandlungsbeginn auftreten, verschwinden aber normalerweise spontan mit zunehmender Behandlungsdauer. Symptome einer ZNS-Stimulation wurden berichtet, wie z.B. Erregtheit, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit und Nervosität wurden speziell bei Kindern beobachtet.

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 einer Intoxikation**

Bisher ist die Einnahme von Einzeldosen bis zu 120 mg Ketotifen ohne letalen Ausgang bekannt geworden. Die wichtigsten Symptome einer akuten Überdosierung sind: Müdigkeit, Schläfrigkeit bis schwere Sedierung, Schwindelgefühl, Konfusion, Desorientierung, Brady- oder Tachykardie, Hypotonie, Tachypnoe, Dyspnoe, Zyanose, Übererregbarkeit und Krämpfe (besonders bei Kindern), reversibles Koma. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

Therapie einer Intoxikation

- Magenspülung, falls die Einnahme vor kurzer Zeit erfolgte,

- Die Gabe medizinischer Kohle kann hilfreich sein.
- 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: Andere Antihistaminika zur systemischen Anwendung

ATC-Code: R06 AX17

Ketotifen ist ein oral wirksames trizyklisches Benzocycloheptathiophen-Derivat mit verschiedenen pharmakologischen Eigenschaften. So zeigt Ketotifen eine Aktivität als Antihistaminikum mit einer starken Spezifität für H_1 -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 β_2 -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 desmethyliert. Als Hauptmetabolit entsteht das inaktive Ketotifen-N-Glukuronid, weiterhin die N-Desmethyl-Form, die pharmakologisch aktiv ist. Bei Kindern findet sich als Zeichen einer schnelleren Verstoffwechselung eine signifikant erhöhte N-Desmethyl-Metabolitenkonzentration. Muttersubstanz (weniger als 1% unverändert) und Metaboliten werden zu über 60% mit dem Urin ausgeschieden, ein geringer Anteil mit den Faeces. 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 und können als wenig relevant für die klinische Verwendung angesehen werden.

In mehreren *In-vitro*- und *In-vivo*-Mutagenitätsprüfungen 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-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**

Mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Natriumdodecylsulfat, Hochdisperses Siliciumdioxid, Talkum, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +30 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC Blisterpackung
Originalpackung mit 20, 50 und 100 Hartkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

STADapharm GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummern

11729.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

11.03.1991/23.03.2005

10. Stand der Information

Februar 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin