

# KETOTIFENO

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

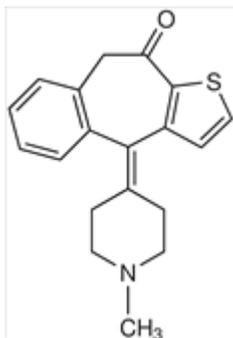
Ketotifeno Genfar 1 mg/5 mL Jarabe

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada 5 mL contienen:

Ketotifeno fumarato equivalente a Ketotifeno base 1 mg

Excipientes c.s.



4-(1-Metilpiperidin-4-iliden)-4H-benzo[4,5]ciclohepta-[1,2-b]tiofen-10(9H)-one hidrógeno fumarato.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Ketotifeno 1 mg/5 mL se presenta en forma de jarabe para administración por vía oral.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- Profilaxis del asma bronquial especialmente asociado a síntomas atópicos.
- Profilaxis y tratamiento de la rinitis y afecciones cutáneas alérgicas, así como de las manifestaciones alérgicas múltiples.

Al no poseer una acción directa broncoespasmodolítica o antiinflamatoria, no está indicado para la remisión de la crisis asmática una vez instaurada.

Ketotifeno está indicado en adultos y niños a partir de 6 meses.

### 4.2. Posología y forma de administración

#### Posología

##### Adultos

1 mg de ketotifeno administrado dos veces al día (con el desayuno y la cena). En pacientes susceptibles a sedación, puede estar recomendado el aumento paulatino de la dosis durante la primera semana de tratamiento, empezando con 0,5 mg dos veces al día o 1 mg por la noche,

incrementando posteriormente la dosis hasta alcanzar la dosis terapéutica total de 1 mg dos veces al día. En casos necesarios, la dosis diaria podrá incrementarse a 4 mg, repartidos en dos tomas al día.

#### Niños

##### *Niños de entre 6 meses a 3 años*

0,05 mg de ketotifeno por kg de peso corporal dos veces al día (por la mañana y por la noche).

Por ejemplo, un niño de 10 kg recibirá 2,5 ml de Ketotifeno 1 mg/5 mL solución oral por la mañana y por la noche.

##### *Niños de más de 3 años*

1 mg de ketotifeno dos veces al día (con el desayuno y con la cena).

#### Uso en niños

Las observaciones clínicas han permitido comprobar los hallazgos farmacocinéticos e indican, que con el fin de obtener resultados óptimos, los niños pueden necesitar dosis superiores en mg por kg de peso corporal a las necesarias para los adultos. Estas dosis más altas, son tan bien toleradas como las dosis bajas (ver 5.2 "Propiedades farmacocinéticas").

#### **Forma de administración**

Se recomienda el uso de las formas líquidas orales en niños y en pacientes de edad avanzada.

El paciente deberá tomar un poco de agua inmediatamente después de la administración de Ketotifeno 1 mg/5 mL.

En la prevención del asma bronquial pueden requerirse varias semanas de tratamiento para alcanzar el efecto terapéutico completo. Por consiguiente, en aquellos pacientes que no respondan adecuadamente en el plazo de unas semanas, se recomienda mantener el tratamiento con Ketotifeno durante un mínimo de 2 a 3 meses.

Terapia broncodilatadora concomitante: Si se utilizan broncodilatadores concomitantemente con Ketotifeno, la frecuencia de utilización del broncodilatador puede reducirse.

En caso de que sea preciso retirar la administración de Ketotifeno, ésta se hará de forma progresiva, durante un período de 2 a 4 semanas. Los síntomas asmáticos pueden recurrir.

#### Uso en ancianos

La experiencia con Ketotifeno muestra que los pacientes de edad avanzada no tienen requisitos especiales.

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al ketotifeno o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

- Epilepsia
- Pacientes en tratamiento con agentes antidiabéticos orales
- Mujeres en período de lactancia

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

El ketotifeno no es eficaz para la prevención ni el tratamiento de ataques agudos de asma.

La administración de fármacos antiasmáticos profilácticos y sintomáticos no deberá ser suprimida bruscamente al instaurarse un tratamiento con Ketotifeno a largo plazo. Esto se refiere especialmente a los corticosteroides sistémicos y al ACTH, a causa de la posible existencia de insuficiencia corticosuprarrenal en pacientes corticodependientes; en tales casos, la normalización de la respuesta hipofisopararrenal al estrés puede durar hasta un año.

En raras ocasiones se ha observado una trombocitopenia reversible en pacientes a los que se administraba Ketotifeno y antidiabéticos orales concomitantemente. Por consiguiente, se efectuarán periódicamente recuentos de plaquetas en este tipo de pacientes.

En casos muy raros se han descrito convulsiones durante el tratamiento con Ketotifeno. Dado que Ketotifeno puede reducir el umbral de convulsión, deberá utilizarse con precaución en pacientes con historial de epilepsia.

En caso de observarse reducción en la capacidad de atención, posiblemente debida al uso de Ketotifeno, deberá reducirse la dosis.

#### Advertencia sobre los excipientes:

Este medicamento contiene sorbitol y sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Contiene sacarina sódica.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Ketotifeno puede potenciar los efectos de los depresores del SNC, de los antihistamínicos, anticoagulantes y del alcohol.

Se debe evitar la administración simultánea de Ketotifeno y fármacos antidiabéticos orales (ver sección 4.3)

El ketotifeno incrementa el efecto de los broncodilatadores, por lo que se deberá reducir su frecuencia de uso cuando sean administrados de forma concomitante con Ketotifeno.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

A pesar de que ketotifeno estuvo desprovisto de efecto sobre el embarazo y sobre el desarrollo peri- y post-natal en animales a niveles de dosis que fueron tolerados por las madres, no se ha

establecido su seguridad en mujeres embarazadas. Por consiguiente, ketotifeno únicamente se administrará a mujeres embarazadas en caso de extrema necesidad.

#### Lactancia

Ketotifeno se excreta en la leche materna de las ratas. Se supone que este fármaco se excreta en la leche materna, por consiguiente, las madres que estén recibiendo un tratamiento con ketotifeno no deberán dar el pecho.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Ketotifeno puede producir somnolencia por lo tanto debe evitarse manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante.

Durante los primeros días de tratamiento con ketotifeno, las reacciones de los pacientes pueden verse alteradas, por lo que éstos deberán obrar con precaución en el caso de que conduzcan vehículos o manejen maquinarias.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los intervalos de frecuencia utilizados son: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Clasificación por sistemas orgánicos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa</b>
Infecciones e infestaciones	Poco frecuente	Cistitis
Trastornos del sistema inmunológico	Muy rara	Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, reacciones cutáneas graves
Trastornos del metabolismo y trastornos nutritivos	Rara	Aumento de peso
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Excitación, irritabilidad, insomnio, nerviosismo <sup>1</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Mareos <sup>2</sup>
	Rara	Sedación <sup>2</sup>
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuente	Sequedad de boca <sup>2</sup>
Trastornos hepatobiliares	Muy rara	Hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas

<sup>1</sup> Se han descrito, particularmente en niños, síntomas de una estimulación del SNC, tales como excitación, irritabilidad, insomnio, nerviosismo y convulsiones.

<sup>2</sup> Al inicio del tratamiento puede aparecer sedación, sequedad de boca y mareos que desaparecen espontáneamente sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

También se han comunicado casos de náuseas, vómitos, dolor de cabeza, convulsiones, urticaria y erupciones.

#### **4.9. Sobredosis**

Los principales síntomas de una sobredosis aguda son: somnolencia a sedación intensa; confusión y desorientación; taquicardia e hipotensión; convulsiones o hiperexcitabilidad, especialmente en niños; coma reversible.

El tratamiento debería ser sintomático. Se procederá a un vaciado de estómago si el preparado ha sido tomado recientemente. La administración de carbón activado puede resultar asimismo beneficiosa. En caso necesario, se recomienda efectuar un tratamiento sintomático y monitorización del sistema cardiovascular; si aparecen excitación o convulsiones, administrar barbitúricos de acción corta o benzodiazepinas.

El ketotifeno no puede ser eliminado mediante diálisis.

### **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros antihistamínicos de uso sistémico

Código ATC: R06AX17

Ketotifeno es un fármaco antiasmático no broncodilatador con propiedades antianafilácticas y efecto antihistamínico.

Los estudios experimentales realizados *in vivo* e *in vitro* indican que las propiedades que se citan a continuación pueden contribuir a su actividad antianafiláctica:

- Inhibición de la respuesta broncoconstrictora aguda al PAF (factor activador de las plaquetas) y de la hiperreactividad de las vías aéreas inducida por el PAF.
- Inhibición de la acumulación de eosinófilos inducida por el PAF en las vías respiratorias.
- Inhibición de la liberación de mediadores químicos tales como la histamina y la SRS-A
- Antagonismo de la broncoconstricción aguda debida a la SRS-A
- Inversión y prevención de la taquifilaxis por isoprenalina inducida experimentalmente.

Paralelamente, ketotifeno ejerce una actividad bloqueante de los receptores H-1, que puede ser claramente disociada de sus propiedades antianafilácticas.

#### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

##### Absorción

Después de la administración oral, la absorción de ketotifeno es prácticamente completa. La biodisponibilidad es de aproximadamente el 50%, debido a un efecto de primer paso de

aproximadamente un 50 % en el hígado. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de las 2 a 4 horas.

#### Distribución

La unión a las proteínas es del 75%.

#### Metabolismo

El principal metabolito es el ketotifeno-N-glucurónido, que es prácticamente inactivo.

El modelo de metabolismo en niños es el mismo que en adultos, pero el aclaramiento es superior en niños. Los niños mayores de 3 años tienen por consiguiente los mismos requerimientos en lo que respecta al régimen de dosificación que los adultos.

#### Eliminación

El ketotifeno se elimina de forma bifásica, con una corta vida media de 3 a 5 horas, y una superior de 21 horas. Aproximadamente un 1% de la sustancia activa se excreta de forma inalterada en la orina dentro de las 48 horas y en un 60-70% en forma de metabolitos.

#### Efecto de la comida

La biodisponibilidad de cualquiera de las formas de ketotifeno no se ve influenciada por la ingesta de comida.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

#### Toxicidad aguda

Los estudios de toxicidad aguda llevados a cabo en ratones, ratas y conejos han revelado valores orales de DL<sub>50</sub> por encima de 300 mg/kg de peso corporal y de entre 5 y 20 mg/kg por vía intravenosa. Los efectos adversos inducidos por una sobredosis fueron disnea y excitación motora seguidos de espasmos y somnolencia. Los signos tóxicos aparecieron rápidamente y desaparecieron en cuestión de horas; no se produjo evidencia de efectos acumulativos o de efectos retrasados. Otros estudios dieron lugar a valores de DL<sub>50</sub> de ketotifeno en ratas de 161 mg/kg.

Tras la inyección intracutánea a cobayas, no se obtuvo evidencia de un posible potencial de sensibilización cutánea del ketotifeno.

#### Mutagenicidad

Las investigaciones llevadas a cabo in vitro para la inducción de mutación de genes en *Salmonella typhimurium*, para aberraciones cromosómicas en células de hámster chino V79, o para daños en el DNA primarios en cultivos de hepatocitos en ratas revelaron que ketotifeno y/o sus metabolitos están desprovistos de potencial genotóxico. Tampoco se observó actividad clastogénica *in vivo* (análisis citogenético de las células de la médula ósea en hámsteres chinos, ensayo del

micronúcleo de la médula ósea en ratones). Del mismo modo, no fue evidente ningún efecto mutagénico en los gametos de ratones macho en el ensayo letal dominante.

#### Carcinogenicidad

En ratas tratadas continuamente con una dieta durante 24 meses, la dosis máxima tolerada de 71 mg/kg de ketotifeno por día no reveló potencial carcinogénico alguno. No se obtuvo evidencia de efectos tumorigénicos en ratones tratados con dosis de hasta 88 mg/kg de peso corporal con la dieta durante 74 semanas.

#### Toxicidad reproductiva

En estudios llevados a cabo en ratas y conejos, no se detectó potencial teratogénico o embriotóxico para el principio activo. En ratas macho tratadas durante 10 semanas (es decir, durante más de un ciclo espermatogénico completo) antes del apareamiento, la fertilidad no se vio afectada a la dosis tolerada de 10 mg/kg por día.

La fertilidad de ratas hembra, así como el desarrollo prenatal, embarazo y alumbramiento, no se vieron afectadas negativamente por el tratamiento con ketotifeno a niveles de dosis orales de hasta 50 mg/kg por día, si bien se observó una toxicidad no específica en las hembras preñadas a dosis iguales o superiores a 10 mg/kg. Asimismo, no se observó efecto adverso alguno como consecuencia del tratamiento en la fase perinatal. Como consecuencia de la toxicidad maternal, se registró cierta disminución en la supervivencia de las crías, así como en la ganancia de peso durante los primeros días del desarrollo post-natal al nivel de dosis superior de 50 mg/kg por día.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Sacarina sódica, sorbitol, sacarosa, glicerina, esencia de fresa líquida, propilenglicol, benzoato de sodio, ácido cítrico, agua purificada.

### **6.2. Incompatibilidades**

No se han reportado.

### **6.3. Periodo de validez**

No administrar luego de la fecha de expiración indicada en el envase.

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

Conserve a temperatura inferior a 30 °C, protegido de la luz.

Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños.

No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Ketotifeno 1 mg/5 mL se presenta en frasco PET por 100 y 120 mL.

No todas las presentaciones se comercializan en todos los países.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local (o se procederá a su devolución a la farmacia).

#### **7. FABRICANTE**

Genfar S.A., Parque Industrial Caucadesa, Kilómetro 43 Vía Panamericana Cali – Santander de Quilichao, Villa Rica, Cauca, Colombia.

#### **8. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

[Genfar S.A. con domicilio en Villa Rica, Cauca, Colombia.]

#### **9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

27 de abril de 2015.

#### **10. REFERENCIAS**

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS.