

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zastén 0,2 mg/ml solución oral

Zastén 1 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Zastén 0,2 mg/ml solución oral: 1 ml contiene 0,2 mg de ketotifeno (en forma de hidrógeno fumarato).

Zastén 1 mg comprimidos: cada comprimido contiene 1 mg de ketotifeno (en forma de hidrógeno fumarato).

2.2 Composición cualitativa y cuantitativa

2.2.1 Excipiente(s) con efecto conocido

Zastén 0,2mg/ml solución oral:

Glucosa (jarabe de glucosa hidrogenado)568 (800) mg/ml

Parahidroxibenzoato de propilo (E216)0,3mg/ml

Parahidroxibenzoato de metilo (E218) 0,7 mg/ml

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Zastén 0,2 mg/ml solución oral: Solución oral clara, incolora o débilmente amarillenta con olor a fresa.

Zastén 1 mg comprimidos: Comprimidos blancos, redondos, planos, con bordes biselados, con ranura diametral en una cara.

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 broncoespasmolítica o antiinflamatoria, no está indicado para la remisión de la crisis asmática una vez instaurada.

Zastén está indicado en adultos y niños a partir de 6 meses

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 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.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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 Zastén 0,2 mg/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 sección 5.2).

Uso en ancianos (a partir de 65 años)

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

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, puede producirse un aumento del riesgo de reacciones adversas debido a la acumulación de metabolitos (ver sección 5.2.).

Insuficiencia hepática

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia hepática, sin embargo, no puede descartarse que se produzca acumulación del fármaco inalterado (ver sección 5.2.).

4.2.2 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 Zastén 0,2 mg/ml solución oral.

Los comprimidos deben tomarse enteros con un vaso de agua.

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 Zastén durante un mínimo de 2 a 3 meses.

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

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

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 Zastén 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 Zastén y antidiabéticos orales (biguanidas) 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 Zastén. Dado que Zastén 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 Zastén, deberá reducirse la dosis.

Advertencia sobre los excipientes:

Zastén 0,2mg/ml solución oral: Este medicamento contiene 568mg de glucosa por ml, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con malabsorción de glucosa o galactosa y en pacientes con diabetes mellitus. Puede producir caries.

Zastén puede producir reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) porque contiene p-hidroxibenzoato de metilo y p-hidroxibenzoato de propilo.

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 Zastén y fármacos antidiabéticos orales (ver sección 4.3 y 4.4.)

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 Zastén.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

A pesar de que ketotifeno estuvo desprovisto de efecto sobre el embarazo y sobre el desarrollo peri- y postnatal 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.

4.6.2 Lactancia

Ketotifeno se excreta en la leche materna de ratas. Mientras que no se disponga de datos en humanos, se asume 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.

4.6.3 Fertilidad

No hay datos disponibles del efecto de Zastén sobre la fertilidad en humanos. Los estudios realizados en animales no mostraron efectos perjudiciales en la fertilidad a las dosis clínicas recomendadas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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 recogidas en los ensayos clínicos, informes espontáneos y los casos de la literatura se enumeran por órganos y sistemas MedDRA. Como las reacciones de los informes espontáneos y los casos de la literatura son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia, por tanto, éstas se clasifican como frecuencia no conocida.

Las reacciones adversas están clasificadas bajo títulos de frecuencia, utilizando la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de los grupos de frecuencia, las reacciones adversas se ordenan por gravedad decreciente.

	Frecuencia				
	Muy raras	Raras	Poco frecuentes	Frecuentes	No conocida
Infecciones e infestaciones			Cistitis		
Trastornos del sistema inmunológico	Eritema multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, reacciones cutáneas severas				
Trastornos del metabolismo y trastornos nutritivos		Aumento de peso			
Trastornos psiquiátricos				Agitación, irritabilidad, insomnio, nerviosismo ²	
Trastornos del sistema nervioso		Sedación ¹	Mareos ¹		Convulsiones, somnolencia, cefaleas.

Trastornos gastrointestinales			Sequedad de boca ¹		Vómitos, náuseas, diarreas.
Trastornos hepatobiliares	Hepatitis, aumento de las enzimas hepáticas				
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Rash, urticaria

¹Al inicio del tratamiento puede aparecer sedación, sequedad de boca y mareos que desaparecen espontáneamente sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

²Se han descrito, particularmente en niños, síntomas de una estimulación del SNC, tales como agitación, irritabilidad, insomnio, nerviosismo y convulsiones

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis

Signos y síntomas

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

Tratamiento

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 o causada por la activación neuronal tras el uso de simpaticomiméticos o tras la exposición a alérgenos.
- Inhibición de la acumulación de eosinófilos en las vías respiratorias inducida por el PAF.
- Inhibición de la liberación de mediadores químicos tales como la histamina y leucotrienos (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

5.2.1 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.

5.2.2 Distribución

La unión a las proteínas es del 75%.

5.2.3 Metabolismo o Biotransformación

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

5.2.4 Eliminación

El ketotifeno se elimina de forma bifásica, con una vida media corta de 3 a 5 horas, y una larga 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 farmacéuticas de ketotifeno no se ve influenciada por la ingesta de comida. Por tanto, Zastén puede tomarse con o sin alimentos.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

El modelo de metabolismo en niños es el mismo que en adultos, pero el aclaramiento es superior en niños menores de 3 años. Por ello, la dosis por kg en estos niños es mayor para niños comparados con los adultos. Por tanto, los niños mayores de 3 años tienen los mismos requerimientos en lo que respecta al régimen de dosificación que los adultos.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos con Zastén en pacientes con insuficiencia hepática. Debido a que ketotifeno se metaboliza en el hígado y su glucuronidación puede verse afectada en pacientes con insuficiencia hepática grave, es probable que el aclaramiento de ketotifeno se reduzca en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que no se puede excluir la posibilidad de acumulación de fármaco inalterado.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos con Zastén en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, considerando que el 60-70% de la dosis se excreta en la orina en forma de metabolitos, no debe ser excluido un aumento del riesgo de reacciones adversas debido a la acumulación de metabolitos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos con ketotifeno no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

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. Aunque ketotifeno produce disminución de la fertilidad en ratas macho a dosis de 50 mg/kg/día, los márgenes de seguridad fueron altos comparados con la dosis mas alta recomendada en clínica y por lo tanto no es relevante para humanos.

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

Zastén 0,2 mg/ml solución oral:

Jarabe de glucosa hidrogenado;
Fosfato disódicododecahidrato
p-hidroxibenzoato de metilo (E218)
p-hidroxibenzoato de propilo (E216)
Ácido cítrico anhidro
Aroma de fresa
Agua purificada.

Zastén 1 mg comprimidos:

Estearato de magnesio
Almidón de maíz
Hidrogeno fosfato de calcio anhidro.

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

Zastén 0,2 mg/ml solución oral: 5 años

Zastén 1 mg comprimidos: 5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Zastén 0,2 mg/ml solución oral: No requieren condiciones especiales de conservación

Zastén 1 mg comprimidos: No requieren condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Zastén 0,2 mg/ml solución oral: Frasco de vidrio topacio con 150 ml de solución

Zastén 1 mg comprimidos: 30 comprimidos en blistermonoalveolar PVC/Al

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHI RIUNITE S.p.A

Viale Shakespeare, 47

I-00144 Roma, Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zastén 0,2 mg/ml solución oral: 55.805

Zastén 1 mg comprimidos: 55.623

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Zastén 0,2 mg/ml solución oral: 26 de febrero de 1982/ Feb 2002

Zastén 1 mg comprimidos: 18 de julio de 1981/ Julio 2001

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre 2015