

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ketotifen Stulln 0,25 ml/ml silmätipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 0,25 mg ketotifeeniä (vetyfumaraattina).
Jokainen tippa sisältää noin 9,3 mikrogrammaa ketotifeeniä (vetyfumaraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Silmätipat, liuos

Kirkas väritön liuos, jonka pH on 5,0–6,0 ja osmolaliteetti 230–300 mOsm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kausittaisen allergisen sidekalvotulehduksen oireenmukainen hoito.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset, iäkkäät ja lapset (≥ 3 -vuotiaat): yksi Ketotifen Stulln -tippa luomipussiin kahdesti päivässä.

Pediatriset potilaat

Ketotifen Stulln -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Antotapa

Silmän pinnalle.

Ketotifen Stulln on säilöntäaineeton steriili liuos moniannospakkauksessa. Kontaminaation välttämiseksi potilaita on ohjeistettava olemaan koskematta pullon kärjellä silmää tai muita pintoja. Ensimmäinen tippa on hävitettävä ennen jokaista käyttökertaa (ks. kohta 4.4).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilaan on hävitettävä ensimmäinen pullosta vapautuva tippa ennen jokaista tippojen antokertaa. Mahdollinen jäljelle jäänyt neste on ravisteltava pois pullon tiputuskärjestä käytön jälkeen. Mikrobiologisen kontaminaation välttämiseksi potilaan ei tule koskettaa tipputimen kärkeä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Jos Ketotifen Stulln -valmistetta käytetään yhdessä muiden silmään annosteltavien lääkevalmisteiden kanssa, näiden valmisteiden antovälin on oltava vähintään 5 minuuttia.

Suun kautta annettavat ketotifeenivalmisteet voivat voimistaa keskushermostoa lamaavien lääkkeiden, antihistamiinien ja alkoholin vaikutuksia. Vaikka tällaista ei ole havaittu ketotifeenisilmätippojen käytön yhteydessä, näiden vaikutusten mahdollisuutta ei voida sulkea pois ketotifeenisilmätippoja käytettäessä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ketotifeenisilmätippojen käytöstä raskaana oleville ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimuksissa, joissa käytettiin suun kautta annettuja emoille toksisia annoksia, todettiin pre- ja postnataalisien kuolleisuuden lisääntymistä, mutta ei teratogeenisuutta. Ketotifeenin systeemiset pitoisuudet silmään annettaessa ovat paljon pienempiä kuin käytettäessä ketotifeenia suun kautta. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä lääkettä raskaana oleville naisille.

Imetys

Vaikka eläimiä koskevat tiedot suun kautta tapahtuneen annon jälkeen osoittavat aineen erittyvän äidinmaitoon, paikallinen anto ihmiselle ei todennäköisesti saa aikaan äidinmaidosta mitattavissa olevia pitoisuuksia. Ketotifen Stulln -valmistetta voidaan käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoa ketotifeenivetyfumaraatin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Potilaat, joilla ilmenee näön hämärtymistä tai uneliaisuutta, eivät saa ajaa autoa eivätkä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisistä tutkimuksista raportoidut haittavaikutukset on lueteltu MedDRA:n elinjärjestelmäluokan mukaan (taulukko 1).

Haittavaikutukset on luokiteltu kussakin elinjärjestelmäluokassa yleisyyden mukaan siten, että yleisimmät haittavaikutukset ovat ensin. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Lisäksi kunkin haittavaikutuksen kohdalla mainitaan yleisyysluokka, joka perustuu seuraavaan käytäntöön (MedDRA): *hyvin yleinen* ($\geq 1/10$), *yleinen* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *melko harvinainen* ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), *harvinainen* ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), *hyvin harvinainen* ($< 1/10\ 000$), *tuntematon* (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1 Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
Hermosto	Melko harvinainen	Päänsärky
Silmät	Yleinen	Silmän ärsytys, silmäkipu, pistemäinen sarveiskalvotulehdus, pistemäinen sarveiskalvon epiteelivaurio
	Melko harvinainen	Näön hämärtyminen (tiputtamisen aikana), silmien kuivuus, luomivaivat, sidekalvotulehdus, valonarkuus, sidekalvon verenvuoto
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Suun kuivuus
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Ihottuma, ekseema, urtikaria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Uneliaisuus

Valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset (yleisyys tuntematon):

Ketotifeenin markkinoille tulon jälkeen ketotifeenisilmätippojen käytön yhteydessä on lisäksi havaittu seuraavia haittavaikutuksia: yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien paikalliset allergiset reaktiot (useimmiten kosketusihottuma, silmäturvotus, silmäluomen kutina ja turvotus); systeemiset allergiset reaktiot, mukaan lukien kasvojen turvotus/edeema (johon on joissakin tapauksissa liittynyt kosketusihottumaa); sekä taustalla olevan allergisen tilan, kuten astman tai ihottuman, paheneminen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
 Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
 Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
 PL 55
 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Suun kautta otettuna 10 ml:n pullo vastaa 2,5 mg ketotifeeniä, mikä on 125 % 3-vuotiaalle lapselle suositetusta oraalista vuorokausiannoksesta. Kliinisesti ei ole todettu vakavia yliannostuksen merkkejä tai oireita, kun ketotifeeniä on otettu suun kautta enimmillään 20 mg.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Silmätautien lääkkeet, muut allergialääkkeet, ATC-koodi: S01GX08

Vaikutusmekanismi

Ketotifeeni on histamiini H₁-reseptorin antagonisti. *In vivo* -eläintutkimukset ja *in vitro* -tutkimukset osoittavat, että lisäksi ketotifeeni stabiloi syöttösoluja sekä estää eosinofiilien infiltraatiota, aktivaatiota ja degranulaatiota.

5.2 Farmakokineetiikka

Ketotifeenisilmätippoja tutkittiin yhteensä 18 tervettä vapaaehtoista käsittäneessä farmakokineettisessä tutkimuksessa. Ketotifeenin pitoisuus plasmassa silmään toistuvasti 14 päivän ajan annettujen annosten jälkeen oli useimmissa tapauksissa alle mittausrajan (20 pg/ml).

Suun kautta annettu ketotifeeni eliminoituu kaksivaiheisesti; puoliintumisaika on alussa 3–5 tuntia ja terminaalivaiheessa 21 tuntia. Noin 1 % aineesta erittyi muuttumattomana virtsaan 48 tunnissa ja 60–70 % metaboliitteina. Päämetaboliitti on käytännöllisesti katsoen tehoton ketotifeeni-N-glukuronidi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen ketotifeenisilmätippojen käytön kannalta olennaiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glyseroli (E422)
Natriumhydroksidi 1 M (E524) (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Avaamaton pullo: 2 vuotta
Avaamisen jälkeen: 2 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Ketotifen Stulln on silmätipppavalmiste (liuos) ilman säilöntäainetta.
Ketotifen Stulln -silmitipat (liuos) toimitetaan läpinäkyvässä 10 ml:n moniannospullossa (LPDE), jossa on valkoinen OSD-tiputin (HDPE). Tiputin koostuu kärjestä ja keskuskappaleesta (PP), joka sisältää antimikrobisen suodattimen (PP/PTFE/PET) silmätippojen kontaminaatiolta suojaamiseksi

silmätippojen käytön aikana. Tiputin on suljettu sinisellä läpinäkyvällä muovisella kierrekorkilla (LDPE) ja peukaloimmin paljastavalla sinetillä.

Yksi pullo sisältää 10 ml liuosta (noin 270 tippaa), joka riittää 4 viikon hoitojaksolle.

Pakkauskoost: 1 x 10 ml.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pharma Stulln GmbH
Werksstrasse 3
92551 Stulln
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

40920

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

06.03.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ketotifen Stulln 0,25 mg/ml ögondroppar, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml lösning innehåller 0,25 ml ketotifen (som vätefumarat).

Varje droppe innehåller cirka 9,3 mikrogram ketotifen (som vätefumarat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Ögondroppar, lösning

Klar färglös lösning med pH på 5,0–6,0 och osmolalitet på 230–300 mOsm/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av säsongsbunden allergisk konjunktivit.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna, äldre och barn (≥ 3 år): en droppe Ketotifen Stulln i ögats konjunktivalsäck två gånger om dagen.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ketotifen Stulln för barn under 3 år har inte fastställts.

Administreringsätt

Okulär användning.

Ketotifen Stulln är en steril lösning utan konserveringsmedel i en flerdosbehållare. Patienter ska instrueras att inte röra vid ögat eller någon annan yta med flaskspetsen för att undvika kontaminering. Första droppen ska kasseras före varje användning (se avsnitt 4.4).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Patienten ska kassera den första droppen som släpps ut ur flaskan före varje applicering. Efter användning, eventuell kvarvarande vätska ska skakas av från droppspetsen på flaskan. Patienter ska inte röra vid droppspetsen för att undvika mikrobiologisk kontaminering.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Om Ketotifen Stulln används tillsammans med andra ögonpreparat bör dessa preparat ges med minst 5 minuters mellanrum.

Användningen av orala beredningsformer av ketotifen kan förstärka effekten av läkemedel som verkar dämpande på centrala nervsystemet, antihistaminer och alkohol. Även om det inte har iakttagits vid användning av ögondroppar innehållande ketotifen, kan risken för sådana effekter inte uteslutas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av ögondroppar innehållande ketotifen hos gravida kvinnor. Djurstudier med maternellt toxiska orala doser har visat ökad pre- och postnatal mortalitet men inga teratogena effekter. Systemiska nivåer efter okulär administrering är mycket lägre än efter oralt intag. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor.

Amning

Djurdata efter oral administrering visar att ketotifen passerar över i bröstmjolk, men det är osannolikt att lokal okulär administrering på människa skulle ge upphov till mätbara kvantiteter i bröstmjolk. Ketotifen Stulln ögondroppar kan användas under amning.

Fertilitet

Det finns inga data tillgängliga avseende effekten av ketotifenvätefumarat på fertilitet hos människa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som får dimsyn eller blir sömninga bör inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningar som rapporterats i kliniska studier är listade enligt MedDRA:s klassificering av organsystem (tabell 1).

Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens, med de vanligaste biverkningarna först. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad. Dessutom baseras motsvarande frekvenskategori för varje biverkning på följande konvention (MedDRA): *mycket vanliga* ($\geq 1/10$), *vanliga* ($\geq 1/100$, $< 1/10$), *mindre vanliga* ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), *sällsynta* ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), *mycket sällsynta* ($< 1/10\,000$), *ingen känd frekvens* (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1 Biverkningar

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Immunsystemsjukdomar	Mindre vanliga	Överkänslighet
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga	Huvudvärk
Ögon	Vanliga	Ögonirritation, ögonsmärta, punktförmig keratit, punktförmiga korneala erosioner
	Mindre vanliga	Dimsyn (vid applicering), torra ögon, ögonlocksförändringar, konjunktivit, fotofobi, konjunktival blödning
Magtarmkanalen	Mindre vanliga	Muntorrhet
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Hudutslag, eksem, urticaria
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Mindre vanliga	Sömnighet

Biverkningar som observerats efter godkännande för försäljning (ingen känd frekvens):

Följande biverkningar har också observerats efter godkännandet för försäljning, vid användning av ögondroppar innehållande ketotifen: överkänslighetsreaktioner inklusive lokala allergiska reaktioner (oftast kontaktdermatit, ögonsvullnad, ögonlocksklåda och ödem), systemiska allergiska reaktioner med svullnad i ansikte/ödem (i vissa fall i samband med kontaktdermatit) och försämring av tidigare allergiska sjukdomar som astma och eksem.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Oralt intag av innehållet i en flaska på 10 ml skulle motsvaras av 2,5 mg ketotifen, vilket är 125 % av den rekommenderade dagliga dosen peroralt för ett 3 år gammalt barn. Klinisk erfarenhet har inte visat några allvarliga tecken eller symtom på överdosering efter oralt intag på upp till 20 mg ketotifen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid ögonsjukdomar, övriga antiallergika, ATC-kod: S01GX08

Verkningsmekanism

Ketotifen är en histamin H₁-receptorantagonist. *In vivo* djurstudier och *in vitro* studier tyder på att ketotifen också verkar genom stabilisering av mastceller och hämning av eosinofiler vad avser infiltration, aktivering och degranulering.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

I en farmakokinetisk studie, gjord på 18 friska frivilliga med ögondroppar innehållande ketotifen, var plasmanivåerna av ketotifen efter upprepad okulär administrering under 14 dagar i de flesta fall under kvantifieringsnivån (20 pg/ml).

Efter oral administrering elimineras ketotifen bifasiskt med en initial halveringstid på 3–5 timmar och en terminal halveringstid på 21 timmar. Cirka 1 % av substansen utsöndras oförändrad i urinen inom 48 timmar och 60–70 % som metaboliter. Den huvudsakliga metaboliten är en praktiskt taget inaktiv ketotifen-N-glukuronid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa som anses relevanta vid användning av ögondroppar innehållande ketotifen.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glycerol (E422)
Natriumhydroxid 1 M (E524) (för pH-justering)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad flaska: 2 år
Efter öppnande: 2 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ketotifen Stulln är ögondroppar (lösning) utan konserveringsmedel.
Ketotifen Stulln ögondroppar (lösning) tillhandahålls i en genomskinlig flerdosflaska (LDPE) om 10 ml, med en vit droppinsats (OSD) av HDPE, bestående av en spets och en mittpunkt (PP) bestående av ett antimikrobiellt filter (PP/PTFE/PET) för att skydda ögondroppar mot kontaminering under användning. Droppinsatsen är förslutet med ett blått genomskinligt plastskruvlock (LDPE) och en manipulerings säker försegling.

Varje flaska innehåller 10 ml lösning (cirka 270 droppar) som räcker till 4 veckors behandling.

Förpackningsstorlekar: 1 x 10 ml.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharma Stulln GmbH
Werksstrasse 3
92551 Stulln
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

40920

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

06.03.2024