

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZADITEN 1 mg/5 ml, solution buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fumarate de kétotifène.....	0,0276
g	
Quantité correspondant à kétotifène.....	0,0200
g	

Pour 100 ml.

Excipients à effet notoire : chaque ml de solution buvable contient de l'alcool benzylique (0,013 mg), du parahydroxybenzoate de méthyle (0,333 mg), du parahydroxybenzoate de propyle (0,167 mg), du saccharose (300 mg), du sorbitol (500 mg), de l'alcool (2%) (20 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la rhinoconjonctivite allergique chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 4 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans (plus de 12 kg)

1 mesurette de solution (5 ml = 1 mg de kétotifène) matin et soir.

En raison des risques de somnolence en début de traitement, une période d'adaptation de quelques jours à ½ dose est nécessaire, administrée uniquement le soir.

Populations spécifiques

Patients âgés (65 ans et plus)

Il n'y a a priori pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été réalisée chez des insuffisants rénaux. Compte tenu de son élimination majoritaire par voie urinaire (60 à 70%), il est préférable d'éviter l'utilisation du kétotifène en cas d'insuffisance rénale (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été réalisée chez des insuffisants hépatiques. Compte tenu du métabolisme hépatique du kétotifène, il est préférable d'éviter l'utilisation de kétotifène en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 5.2).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Antécédent d'épilepsie ou de convulsions ;
- Association avec les antidiabétiques oraux (voir rubriques 4.4 et 4.5) ;
- En association avec l'acitrétine chez les femmes en âge de procréer, en raison de la présence d'alcool (voir rubrique 4.5) ;
- Allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mise en garde spéciales

La survenue d'une surinfection bronchique ou ORL nécessite l'administration complémentaire de thérapeutiques anti-infectieuses spécifiques.

De très rares cas de convulsions ont été rapportés, notamment chez l'enfant, lors de traitement par kétotifène. Par conséquent, le kétotifène est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie ou de convulsions.

La prise de ce médicament est déconseillée en association avec de l'alcool ou des médicaments contenant de l'alcool (voir rubrique 4.5).

L'administration concomitante de kétotifène et d'un traitement par antidiabétiques oraux (biguanides) entraîne un risque de thrombopénie. L'administration simultanée de kétotifène et de ces médicaments est contre-indiquée.

En cas de troubles de l'attention pouvant résulter de l'effet sédatif du kétotifène, la dose doit être diminuée.

Précautions particulières d'emploi

L'utilisation du kétotifène n'est pas recommandée chez le nourrisson et l'enfant de moins de 4 ans.

L'absorption de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée.

Excipients à effets notoires

Ce médicament contient 0,013 mg d'alcool benzylique dans chaque ml de solution buvable. L'alcool benzylique peut causer des réactions allergiques. L'alcool benzylique a été associé au risque d'effets indésirables graves, notamment des problèmes respiratoires (appelés « syndrome de suffocation » ou « gasp syndrome ») chez les jeunes enfants. Une grande quantité d'alcool benzylique peut s'accumuler dans le corps et provoquer une « acidose métabolique ». La prudence est recommandée lorsque le médicament est prescrit aux femmes enceintes.

L'utilisation de volumes élevés doit être faite avec prudence et uniquement si nécessaire, en particulier chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ou rénale en raison du risque d'accumulation et de toxicité (acidose métabolique).

Ce médicament contient 2 % d'alcool (éthanol) équivalent à 100 mg par dose de 5ml. La quantité dans 1 ml de ce médicament équivaut à moins de 0,5 ml de bière ou 0,2 ml de vin. La petite quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'aura aucun effet notable.

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en sucrase/isomaltase.

Ce médicament contient 500 mg de sorbitol dans chaque ml de solution buvable. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 5 ml, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions liées au kétotifène

Associations contre-indiquées

+ Antidiabétiques oraux

En raison du risque de thrombopénie (biguanides) (voir rubrique 4.4).

Associations déconseillées (Voir rubrique 4.4)

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte

+ Médicaments atropiniques

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sécheresse de la bouche, etc

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiaziniques ainsi que la clozapine.

+ Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Interactions liées à la présence d'alcool en excipient (100 mg par prise)

Association contre-indiquée

+ Acitrétine (voir rubrique 4.3)

Chez la femme en âge de procréer, risque de transformation de l'acitrétine en étrétinate, puissant tératogène dont la demi-vie très prolongée (120 jours) expose à un risque tératogène majeur en cas de grossesse, pendant le traitement et les 2 mois suivant son arrêt.

Associations déconseillées

+ IMAO irréversible : iproniazide

Majoration des effets hypertenseurs et/ou hyperthermiques de la tyramine présente dans certaines boissons alcoolisées (chianti, certaines bières, etc).

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Insuline

Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique). Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Médicaments et réaction antabuse (cefamandole, disulfirame, glibenclamide, glipizide, griseofulvine, ketoconazole, metronidazole, ornidazole, procarbazine, secnidazole, tenonitrozole, tinidazole)

Effet antabuse (chaleur, rougeurs, vomissements, tachycardie). Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. Tenir compte de l'élimination complète des médicaments en se référant à leur demi-vie avant la reprise de boissons alcoolisées ou du médicament contenant de l'alcool.

+ Médicaments sédatifs

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et d'autres médicaments contenant de l'alcool.

+ Metformine

Risque majoré d'acidose lactique lors d'intoxication alcoolique aiguë, particulièrement en cas de jeûne ou dénutrition, ou bien d'insuffisance hépatocellulaire. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Sulfamides hypoglycémiant

Effet antabuse, notamment pour glibenclamide, glipizide, tolbutamide. Augmentation de la réaction hypoglycémique (inhibition des réactions de compensation) pouvant faciliter la survenue de coma hypoglycémique. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte

+ Acide nicotinique

Risque de prurit, de rougeur et de chaleur, lié à une potentialisation de l'effet vasodilatateur.

+ Antivitamines K (acénocoumarol, fluindione, warfarine)

Variations possibles de l'effet anticoagulant, avec augmentation en cas d'intoxication aiguë ou diminution en cas d'alcoolisme chronique (métabolisme augmenté).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène. En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables de malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

En cliniques, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du kétotifène lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le kétotifène pendant la grossesse.

Allaitement

Le kétotifène est excrété dans le lait des rates allaitantes. En l'absence de données sur le passage dans le lait maternel chez la femme, le traitement par kétotifène est contre-indiqué durant l'allaitement.

Fertilité

Une diminution de la fertilité a été observée chez le rat mâle (voir rubrique 5.3).

Il n'y a pas de donnée disponible sur l'effet du kétotifène sur la fertilité chez l'homme.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il convient d'attirer l'attention, notamment des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines, sur les risques de somnolence attachés à l'utilisation de ce médicament.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques, les déclarations spontanées et la littérature sont listés suivant la classe de système d'organe MedDRA. Au sein de chaque classe de système d'organe, les effets indésirables sont classés par fréquence du terme préféré (PT). Compte tenu du caractère volontaire des rapports spontanés et dans la littérature d'effets indésirables survenus dans une population de taille inconnue, il n'est pas possible d'évaluer avec fiabilité leur fréquence, qui est donc considérée comme indéterminée.

L'évaluation des effets indésirables repose sur les conventions de fréquence suivantes :

Très fréquent (?1/10)

Fréquent (?1/100, <1/10)

Peu fréquent (?1/1000, <1/100)

Rare (> 1/10000, <1/1000)

Très rare (<1/10000)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations

Peu fréquent : cystite

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquence indéterminée : prise de poids

Affections psychiatriques**

Fréquent : agitation, irritabilité, insomnie, nervosité

Affections du système nerveux

Peu fréquent : sensation vertigineuse*

Indéterminée : sédation*

Fréquence indéterminée : convulsions, somnolence, céphalées

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : bouche sèche*

Fréquence indéterminée : troubles de l'appétit, gastralgies, constipation, vomissements, nausées, diarrhée

Affections hépatobiliaires

Très rare : hépatite, élévation des enzymes hépatiques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, réaction cutanée sévère, éruption cutanée, urticaire

Affections des organes de reproduction et du sein

De rares cas de gynécomastie ont été rapportés sans que soit clairement établi le mécanisme physiopathologique en cause.

* Une sédation, une sécheresse buccale et des sensations vertigineuses peuvent survenir en début de traitement, mais ils disparaissent généralement spontanément au cours de la poursuite du traitement.

** Des symptômes de stimulation du SNC à type d'agitation, d'irritabilité, d'insomnie et de nervosité ont été observés en particulier chez les enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>

4.9. Surdosage

Signes et symptômes

Les signes d'intoxication par surdosage massif accidentel (jusqu'à 120 mg) observés sont les suivants : somnolence pouvant aller jusqu'à une sédation sévère, confusion et désorientation,

ralentissement ou accélération de la fréquence cardiaque et/ou respiratoire, et hypotension artérielle, surtout chez l'enfant, excitation et convulsions, coma réversible.

Conduite à tenir :

Le traitement est symptomatique et nécessite la surveillance des fonctions circulatoires et respiratoires.

Le kétotifène n'est pas dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIHISTAMINIQUE A USAGE SYSTÉMIQUE - code ATC : R06AX17 (R : Système Respiratoire).

Le kétotifène possède des propriétés antiallergiques. Le kétotifène exerce une action inhibitrice prolongée sur les récepteurs à l'histamine H1.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption du produit est bonne et rapide. La concentration plasmatique en produit inchangé est faible, inférieure en général à 1 mg/ml après administration de 2 mg de produit. Le pic de concentration plasmatique est atteint en 2 à 4 heures.

La forme solution buvable est bioéquivalente à la forme gélule.

Distribution

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est en moyenne de 75 % avec une faible constante d'affinité. Le volume de distribution est d'environ 2,7 l/kg.

Biotransformation/Métabolisme

Le kétotifène subit un important métabolisme hépatique.

Trois voies principales de biotransformation sont identifiées :

- N-glucuroconjugaison sur le noyau pipéridyl.
- Réduction du groupement C = O en position 10.
- N-déméthylation.

Le métabolite principal est le kétotifène-N-glucuronide dont l'activité est très faible.

Elimination

Les métabolites sous forme libre et glucuroconjuguée sont retrouvés dans le plasma et l'urine. Après administration de produit marqué, la décroissance de la radioactivité dans le plasma s'effectue en deux phases, dont la plus lente montre un temps de demi-vie de 20 heures.

L'excrétion s'effectue essentiellement par voie urinaire. Un taux de 60 % de la dose administrée est retrouvé dans ce milieu. Un très faible pourcentage (0,8 %) est éliminé sous forme inchangée.

Des pourcentages nettement plus importants (22-27 %) sont éliminés sous forme de dérivé N-glucuroconjugué et dérivé OH-N glucuroconjugué. A doses itératives, l'état d'équilibre est atteint tant pour le produit inchangé que pour les métabolites, environ 3 jours après le début du traitement. Aucun phénomène anormal d'accumulation ou d'induction enzymatique n'a pu être observé à long terme.

Effet de l'alimentation

Il n'a pas été mis en évidence d'influence de la prise alimentaire sur le taux d'absorption et la concentration plasmatique maximale du kétotifène. Néanmoins, les concentrations plasmatiques de kétotifène mesurées après la prise alimentaire étaient maintenues de façon prolongée comparativement aux sujets à jeun.

Populations spécifiques

Population pédiatrique

Chez le nourrisson et le jeune enfant, de 6 mois à 3 ans, il a été mis en évidence des taux plasmatiques doubles de ceux observés chez l'enfant de plus de 3 ans et l'adulte.

Au-delà de 3 ans, les taux plasmatiques ont été retrouvés identiques à ceux de l'adulte à la même posologie.

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été conduite avec le kétotifène chez des patients insuffisants hépatiques. Compte tenu du métabolisme hépatique et de la possibilité d'altération de la glucuronidation en cas d'insuffisance hépatique sévère, la clairance du kétotifène peut être diminuée chez les patients insuffisants hépatiques sévères et le risque d'accumulation ne peut être exclu.

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec le kétotifène chez des patients insuffisants rénaux. Compte tenu de l'élimination de 60 à 70% de la dose par voie urinaire sous forme de métabolites, le risque d'augmentation des effets indésirables liés à l'accumulation de métabolites ne peut être exclu.

5.3. Données de sécurité préclinique

Aucun potentiel génotoxique in vitro ou in vivo n'a été observé avec le kétotifène ou ses métabolites. Le kétotifène administré par l'alimentation n'a pas montré de potentiel cancérigène chez le rat et la souris.

Aucun potentiel embryotoxique ou tératogénique du kétotifène n'a été mis en évidence chez le rat et le lapin.

Une diminution de la fertilité a été observée chez le rat mâle après administration d'une dose orale de kétotifène supérieure à 10 mg/kg/jour pendant 10 semaines. La fertilité n'a pas été altérée par les doses correspondant à celles utilisées chez l'homme.

La fertilité de rats femelles, le développement prénatal, la gestation, le sevrage de la progéniture et le développement périnatal n'ont pas été modifiés après le traitement oral par le kétotifène à des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour, bien qu'une toxicité maternelle ait été observée chez les femelles gravides avec les doses égales ou supérieures à 10 mg/kg. En raison de cette toxicité maternelle, une diminution du taux de survie et de la prise de poids de la descendance a été

constatée pendant les premiers jours du développement post-natal avec une dose supérieure de 50 mg/kg/jour.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Arôme fraise*, parahydroxybenzoate de méthyle, parahydroxybenzoate de propyle, acide citrique anhydre, hydrogénophosphate de sodium anhydre, alcool, saccharose, solution de sorbitol à 70 pour cent, eau purifiée

* Composition de l'arôme fraise : citrate d'éthyle, alcool benzylique, propylèneglycol, diméthyl-dihydrofuranolone, acétate, butyrate, caproate et valérienate d'éthyle, cinnamate de méthyle, 3-hexenol-1, acide butyrique, vanilline.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

150 ml en flacon (verre) fermé par un bouchon sécurité-enfant (Polypropylène/PEHD) avec joint (PVDC), avec mesurette-graduée (Polypropylène).

200 ml en flacon (verre) avec fermé par un bouchon sécurité-enfant (Polypropylène/PEHD) avec joint (PVDC), avec mesurette-graduée (Polypropylène).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ALFASIGMA S.P.A.

VIA RAGAZZI DEL '99, N.5

40133 BOLOGNE (BO)

ITALIE

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 324 489 5 1 : flacon en verre de 150 ml avec mesurette-graduée (Polypropylène).
- 34009 324 495 5 2 : flacon en verre de 200 ml avec mesurette-graduée (Polypropylène).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}>

<Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}>

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

<{JJ mois AAAA}>

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II