



1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZADITEN 1 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fumarate de kétotifène.....	1,38
mg	
Correspondant à kétotifène-base.....	1
mg	

Pour une gélule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de la rhinoconjonctivite allergique chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant de plus de 6 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

Adultes, adolescents et enfants de plus de 6 ans :

1 gélule (1 mg) matin et soir.

La forme gélule n'est pas adaptée à l'enfant de moins de 6 ans en raison du risque de fausse route. Chez l'enfant de 4 ans à 6 ans, il convient d'utiliser la forme solution buvable.

En raison des risques de somnolence en début de traitement, une période d'adaptation de quelques jours à 1/2 dose 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 (cf. rubriques 4.4 et 4.5) ;
- Allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises 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.

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

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.

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 de 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 male (voir rubrique 5.3.).

Il n'y a pas de donnée disponible sur l'effet de 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. En cas d'agitation ou de convulsions, des barbituriques ou des benzodiazépines d'action brève peuvent être utilisés.

Le kétotifène n'est pas dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTIHISTAMINIQUE A USAGE SYSTEMIQUE, 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 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 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 périnatale 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

Mannitol, amidon de maïs, stéarate de magnésium, acide silicique colloïdal.

Composition de l'enveloppe de la gélule : gélatine, oxyde de titane.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) : 5 ans.

Flacon verre brun : 3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) : « A conserver à une température ne dépassant pas 25°C ».

Flacon verre brun : « A conserver à une température ne dépassant pas 30°C ».

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 ou 60 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

30 ou 60 gélules en flacon (en verre brun) muni d'un bouchon (PE) avec déshydratant.

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 MARCHÉ

ALFASIGMA S.P.A.
VIA RAGAZZI DEL'99, N. 5
40133 BOLOGNE (BO)
ITALIE

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

- 34009 323 035 0 2 - 60 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 34009 323 034 4 1 - 30 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 34009 351 584 5 1 - 30 gélules en flacon (en verre brun) muni d'un bouchon (PE) avec déshydratant.
- 34009 351 585 1 2 - 60 gélules en flacon (en verre brun) muni d'un bouchon (PE) avec déshydratant.

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

Date de première autorisation : 26 juillet 1979.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II