

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZADITEN L.P. 2 mg, comprimé pelliculé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fumarate de kétotifène
2,75 mg
Quantité correspondant à kétotifène
.....2,00 mg
Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : lactose (59,15 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé à libération prolongée.

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

Un comprimé de ZADITEN L.P. 2 mg par jour, de préférence le soir, au moment des repas.

Les comprimés de ZADITEN L.P. doivent être avalés en entier sans être croqués ou cassés.

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

En raison des risques de somnolence en début de traitement, une augmentation progressive de la dose pendant la première semaine de traitement peut être nécessaire.

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) ;
- 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.

En raison de la présence de lactose, ce médicament n'est pas recommandé chez les patients présentant des troubles héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de malabsorption du glucose et du galactose.

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 clinique, 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 concernant 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. 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 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

Comparativement à la forme gélule à libération immédiate, l'absorption du kétotifène en comprimé à libération prolongée est retardée. La concentration plasmatique maximale est atteinte 4 à 8 heures après administration. Le profil plasmatique montre un écrêtement du pic et une moindre fluctuation des concentrations durant le nyctémère. A l'état d'équilibre les concentrations minimales sont identiques à celles observées avec Zaditen gélule à la dose de 1

mg x 2/jour.

Les caractéristiques pharmacocinétiques du comprimé à libération prolongée sont donc adaptées à une administration quotidienne unique. Comparativement aux gélules Zaditen à libération immédiate, la biodisponibilité relative est d'environ 95 %. En raison d'un important effet de premier passage, la biodisponibilité par voie orale est d'environ 60 %.

Distribution

La liaison aux protéines et éléments figurés du sang est d'environ 70 %. 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, qui est pratiquement inactif.

Elimination

L'élimination est biphasique. La cinétique plasmatique du kétotifène reste linéaire dans l'intervalle de dose 2-6 mg.

La demi-vie initiale est d'environ 3 heures. La demi-vie terminale est d'environ 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, la majorité étant éliminée sous forme glucuroconjuguée.

Effet de l'alimentation

La prise alimentaire retarde légèrement l'absorption du kétotifène avec ZADITEN L.P., toutefois la quantité absorbée reste inchangée. 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

Silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, éthylcellulose, polyvinylpyrrolidone, amidon de maïs, palmitostéarate de glycérol, lactose, Macrogol 6000, talc, silice colloïdale anhydre, hypromellose, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane.

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 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

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 336 921 4 8 : plaquettes thermoformées PVC PVDC aluminium de 30 comprimés.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

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.