

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ketotifen Teva 1 mg/5 ml sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

5 ml de sirop contient 1 mg de kétotifène (sous forme d'hydrogénofumarate de kétotifène 1,38 mg).

Excipients à effet notoire : éthanol, sorbitol, parahydroxybenzoate de méthyle et de propyle, propylène glycol (élément de l'arôme fraise).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop.

Solution claire, légèrement jaunâtre, légèrement sucrée avec l'odeur légère de fraises.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Prévention à long terme :

- de la bronchite chronique à composante allergique.
- des sibilances du premier âge ("wheezy infant").
- de la rhinite allergique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes :

5 ml 2 fois/jour (matin et soir, au moment des repas).

Chez les patients sensibles à la sédation par des antihistaminiques, on recommande de prendre 5 ml par jour (le soir) pendant les 5 premiers jours du traitement et d'augmenter ensuite la posologie jusqu'à la dose thérapeutique complète.

Si après 6 à 8 semaines les symptômes persistent, on peut augmenter la posologie jusqu'à 4 mg par jour, répartis en deux prises (= 2 x 10 ml), sauf en cas de sédation. A plus forte dose, on peut s'attendre à une obtention plus rapide de l'activité.

Populations particulières

Patients pédiatriques (de 6 mois à 3 ans)

De 6 mois à 3 ans : 2,5 ml de sirop (0,5 mg) 2 fois par jour (matin et soir, avec les repas).

Exemple: un enfant pesant 10 kg peut recevoir 2,5 ml de Ketotifen Teva sirop le matin et le soir.

Patients pédiatriques de plus de 3 ans et adolescents

5 ml de sirop 2 fois par jour (matin et soir, avec les repas).

Patients gériatriques (âgés de 65 ans et plus)

Il n' existe aucune indication suggérant que la posologie doit être ajustée chez les patients âgés.

Insuffisance rénale

Il n'y a pas eu d'études chez les patients insuffisants rénaux, aussi il n'est pas possible de fournir des recommandations en termes de posologie pour ces patients (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Il n'y a pas eu d'études chez les patients insuffisants hépatiques, aussi il n'est pas possible de fournir des recommandations en termes de posologie pour ces patients (voir rubrique 5.2).

Traitement concomitant par des bronchodilatateurs: en cas d'utilisation concomitante de bronchodilatateurs et de Ketotifen Teva, la fréquence d'utilisation des bronchodilatateurs peut être réduite.

S'il est nécessaire d'arrêter le traitement par Ketotifen Teva, cela doit se faire progressivement sur une période de 2 à 4 semaines. Les symptômes d'asthme peuvent réapparaître.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Epilepsie
- Patients traités par des antidiabétiques oraux
- Allaitement

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Une thrombopénie peut survenir chez les patients traités en même temps par Ketotifen Teva et par des antidiabétiques oraux (biguanides). L'administration concomitante de ces médicaments doit donc être évitée.

Très rarement, des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Ketotifen Teva. Comme Ketotifen Teva peut abaisser le seuil épiléptogène, il sera administré avec prudence aux patients ayant des antécédents épileptiques.

En cas de déficit attentionnel, éventuellement à cause de l'effet sédatif de Ketotifen Teva, la dose doit être réduite.

Ce médicament contient 850 mg de sorbitol par ml, équivalent à 4250 mg/dose de 5 ml.

L'effet additif des produits administrés concomitamment contenant du sorbitol (ou du fructose) et l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte. La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

Ce médicament contient 20 mg d'éthanol (alcool) par ml, équivalent à 100 mg/dose (5 ml). La quantité en dose de ce médicament équivaut à moins de 2,5 ml de bière ou 1 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Ce médicament contient des parahydroxybenzoates et peut provoquer des réactions allergiques (probablement retardées).

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

L'arôme fraise de ce médicament contient 0,7 mg de propylène glycol par ml de sirop, équivalent à 3,5 mg/dose de 5 ml.

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

Ketotifen Teva peut potentialiser les effets des dépresseurs du système nerveux central, des antihistaminiques, des anticoagulants et d'alcool.

L'administration concomitante d'antidiabétiques oraux et de Ketotifen Teva doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Le kétotifène renforce l'effet des bronchodilatateurs, dont la fréquence d'utilisation doit être réduite en cas de prise concomitante de Ketotifen Teva.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de Ketotifen Teva sur la fertilité chez l'être humain. Les résultats des études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet sur la fertilité aux doses utilisées en cliniques (voir rubrique 5.3).

Grossesse

Bien que chez les animaux, le kétotifène n'ait pas eu d'effet sur la grossesse et sur le développement péri- et post-natal aux doses tolérées par la mère, sa sécurité au cours de la grossesse humaine n'a pas été établie. De ce fait Ketotifen Teva ne sera prescrit aux femmes enceintes qu'en cas de circonstances impérieuses.

Allaitement

Le kétotifène passe dans le lait chez la ratte. On suppose qu'il passe également dans le lait maternel humain et de ce fait les mères traitées par Ketotifen Teva ne peuvent pas allaiter.

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

Les capacités réactionnelles du patient peuvent être diminuées, principalement pendant les premiers jours du traitement. La prudence est donc requise en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables observés lors des études cliniques, mentionnés spontanément et tirés de la littérature sont présentés par classes de systèmes d'organes MedDRA. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés par ordre de fréquence selon le terme préférentiel. Comme les effets indésirables mentionnés spontanément et tirés de la littérature sont issus

d'une population de taille indéterminée, il n'est pas possible d'en estimer de manière fiable la fréquence, de sorte que ces effets indésirables sont classés comme étant de fréquence indéterminée.

Les effets indésirables sont classés en fonction de leur fréquence, en commençant par le plus fréquent, et en utilisant la classification suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité.

Infections et infestations

Peu fréquent : cystite

Affections du système immunitaire

Très rare : érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson, effets indésirables cutanés sévères

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare : augmentation de poids

*Affections psychiatriques***

Fréquent : agitation, irritabilité, insomnie, et nervosité

Affections du système nerveux

Peu fréquent : sensations vertigineuses*

Rare : sédation*

Fréquence indéterminée : convulsions, somnolence *, céphalées

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : sécheresse buccale*

Fréquence indéterminée : vomissements, nausées, diarrhée

Affections hépatobiliaires

Très rare : hépatite, augmentation des taux d'enzymes hépatiques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquence indéterminée : éruption cutanée, urticaire

* De la somnolence et une sédation, une sécheresse buccale et des sensations vertigineuses peuvent se manifester en début de traitement mais disparaissent en général spontanément au cours du traitement.

** Des symptômes de stimulation du système nerveux central, comme p.ex. agitation, irritabilité, insomnie et nervosité ont été observés, surtout 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou - Site internet: www.notifieruneeffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes

Les principaux symptômes d'un surdosage massif accidentel sont notamment les suivants : somnolence à sédation marquée ; sensations vertigineuses, confusion et désorientation ; tachycardie et hypotension ; surexcitation ou convulsions, surtout chez les enfants ; coma réversible.

Traitement

Le traitement est purement symptomatique. Si l'on constate que le médicament vient d'être absorbé, un lavage gastrique peut être considéré. L'administration de charbon adsorbant peut être bénéfique. Si nécessaire, un traitement symptomatique et la surveillance du système cardiovasculaire sont recommandés ; en cas d'excitation ou de convulsions on peut administrer un barbiturique d'action rapide ou une benzodiazépine.

Ketotifen Teva n'est pas éliminé par dialyse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihistaminiques à usage systémique

Code ATC: R06AX17

Le kétotifène est un antiasthmatique non bronchodilatateur qui inhibe les effets de certaines substances endogènes connues sous le nom de médiateurs de l'inflammation et exerce ainsi une activité antiallergique.

Les essais de laboratoire conduits *in vitro* et *in vivo* ont mis en évidence les propriétés suivantes :

- Inhibition de la réponse bronchoconstrictrice aiguë et de l'hyperréactivité bronchique associées à l'activation des plaquettes par le PAF (Platelet Activating Factor) ou consécutives à l'activation neurale après utilisation de médicaments sympathicomimétiques ou après exposition à des allergènes ;
- Inhibition de l'activation des éosinophiles par des cytokines humaines recombinantes et par conséquent inhibition de l'afflux d'éosinophiles au niveau des sites inflammatoires ;
- Le kétotifène est un puissant antihistaminique doté de propriétés inhibitrices non compétitives vis-à-vis des récepteurs histaminiques H1 ;
- Antagonisme de la bronchoconstriction provoquée par des leucotriènes ;
- Inversion et prévention de la tachyphylaxie expérimentale à l'isoprénaline.

Le kétotifène ne possède pas d'activité bronchodilatatrice propre.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale, l'absorption du kétotifène est pratiquement totale. Sa biodisponibilité s'élève à environ 50 % en raison d'un effet de premier passage hépatique de 50 %. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 4 heures.

Distribution

La liaison aux protéines s'élève à 75 %.

Biotransformation

Le kétotifène-N-glucuronide, pratiquement inactif, est le principal métabolite. Les métabolites sous forme libre et glucuroconjuguée sont retrouvés dans le plasma et l'urine. A doses répétées, 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.

Elimination

L'élimination du kétotifène est biphasique avec une demi-vie brève de 3 à 5 heures et une plus longue de 21 heures. En 48 heures, près d'1 % de la substance est excrétée sous forme inchangée dans l'urine et 60 à 70 % sous forme de métabolites.

Effet des aliments

La biodisponibilité de Ketotifen Teva n'est pas influencée par l'ingestion de nourriture. Ketotifen Teva peut donc être pris en même temps que de la nourriture ou en-dehors des repas. En effet, le profil de concentration plasmatique observé est identique lors d'administration au moment des repas.

Populations particulières

Patients pédiatriques

Le schéma du métabolisme chez l'enfant est semblable à celui observé chez l'adulte mais la clairance est plus élevée chez l'enfant. Dès lors, les enfants de plus de 3 ans requièrent la même posologie que les adultes.

Selon les données pharmacocinétiques, il est recommandé d'administrer aux enfants âgés de 6 mois à 3 ans la moitié de la dose adulte pour atteindre des concentrations plasmatiques comparables.

Insuffisance hépatique

Il n'y a pas eu d'études pharmacocinétiques pertinentes portant sur Ketotifen Teva chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique. Comme le kétotifène est métabolisé par le foie et que la glucuroconjugaison peut se trouver diminuée lors d'insuffisance hépatique sévère, il est fort vraisemblable que la clairance du kétotifène se trouve diminuée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère et on ne peut exclure la possibilité d'une accumulation de médicament non modifié.

Insuffisance rénale

Il n'y a pas eu d'études pharmacocinétiques pertinentes portant sur Ketotifen Teva chez des patients souffrant d'insuffisance rénale. Néanmoins, comme 60 à 70 % de la dose sont excrétés dans les urines sous forme de métabolites, on ne peut exclure la possibilité d'un risque accru d'effets indésirables suite à une accumulation de métabolites.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et toxicité sur la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Le traitement de rats mâles avec une dose orale toxique de kétotifène (50 mg/kg/jour) pendant 10 semaines avant l'accouplement a engendré une diminution de la fertilité. Une toxicité non spécifique a été constatée chez les femelles gestantes à des doses supérieures ou égales à 10 mg/kg. En raison de la toxicité maternelle, une certaine diminution de la

survie des jeunes a été rapportée au cours des premiers jours de développement post-natal à la forte dose de 50 mg/kg par jour.

Ces effets lors des études non cliniques n'ont été constatés que lors d'exposition largement supérieure à l'exposition maximale chez l'être humain, de sorte qu'elles sont peu pertinentes dans le cadre de l'utilisation clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Arôme fraise (contient du propylène glycol)

Parahydroxybenzoate de propyle

Parahydroxybenzoate de méthyle

Monohydrate d'acide citrique

Dihydrate de phosphate de sodium

Ethanol

Sorbitol

Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à température ambiante (15-25°C)

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 200 ml (avec mesurette)

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières

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

Teva Pharma Belgium S.A.

Laarstraat 16

B-2610 Wilrijk

8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE193471

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

Date de première autorisation: 27/04/1998.

Date de dernier renouvellement: 27/04/2008.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date de dernière mise à jour du RCP: 06/2023.

Date de dernière approbation du RCP: 06/2023.