

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Module 1.3.1.1 – BE – FR | RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT |
| Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie | Zaditen 1 mg gélules Zaditen retard 2 mg comprimés à libération prolongée Zaditen 1 mg/5 ml sirop |
| Delegation of Power: MPCA International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter, Belgique | |
| IA update contact details FAMHP: ID 405058 | Page 1 de 8 |

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zatiden 1 mg gélules
Zatiden retard 2 mg comprimés à libération prolongée
Zatiden 1 mg/5 ml sirop

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zaditen gélules

1 gélule contient 1 mg de kétotifène comme hydrogénofumarate.

Zaditen retard

1 comprimé à libération prolongée contient 2 mg de kétotifène comme hydrogénofumarate.

Zaditen sirop

1 ml de sirop contient 0,20 mg de kétotifène comme hydrogénofumarate.

Excipients à effet notoire :

Zaditen sirop: chaque ml du sirop contient du sirop de glucose hydrogéné (800 mg), du propyl-parahydroxybenzoate (0,30 mg) et du méthyl-parahydroxybenzoate (0,70 mg) .

Zaditen retard contient du lactose (59,15 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules
Comprimés à libération prolongée
Sirop

4. DONNEES 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

Soit 1 comprimé Zaditen retard (2 mg) le soir.

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Module 1.3.1.1 – BE – FR | RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT |
| Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie Delegation of Power: MPCA International BV, Urselseweg 182, B- 9910 Aalter, Belgique IA update contact details FAMHP: ID 405058 | Zaditen 1 mg gélules Zaditen retard 2 mg comprimés à libération prolongée Zaditen 1 mg/5 ml sirop |
| | Page 2 de 8 |

Soit 1 gélule (1 mg), 2 fois par jour (matin et soir, avec les repas).

Chez les patients sensibles à la sédation par des antihistaminiques, on recommande de prendre 1 gélule 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, soit 2 comprimés Zaditen retard (2 mg) une fois par jour le soir ou deux gélules Zaditen 2 fois par jour, 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 Zaditen sirop le matin et le soir.

Patients pédiatriques de plus de 3 ans et adolescents

Soit 5 ml de sirop ou 1 gélule (1 mg) 2 fois par jour (matin et soir, avec les repas), soit 1 comprimé Zaditen retard (2 mg) le soir (voir rubrique 5.2).

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 Zaditen, la fréquence d'utilisation des bronchodilatateurs peut être réduite.

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

Mode d'administration

Les comprimés à libération prolongée Zaditen retard et les gélules Zaditen doivent être avalés entiers.

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 Zaditen et par des antidiabétiques oraux (biguanides). L'administration concomitante de ces médicaments doit donc être évitée.

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Module 1.3.1.1 – BE – FR | RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT |
| Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie | Zaditen 1 mg gélules Zaditen retard 2 mg comprimés à libération prolongée Zaditen 1 mg/5 ml sirop |
| Delegation of Power: MPCA International BV, Urselseweg 182, B- 9910 Aalter, Belgique | |
| IA update contact details FAMHP: ID 405058 | Page 3 de 8 |

Très rarement, des convulsions ont été rapportées chez des patients traités par Zaditen. Comme le Zaditen peut abaisser le seuil épileptogène, il sera administré avec prudence chez les patients ayant des antécédents épileptiques.

Zaditen 1 mg/5 ml sirop contient du sirop de glucose hydrogéné. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas prendre ce médicament.

Zaditen 1 mg/5 ml sirop contient du propyl-parahydroxybenzoate et du méthyl-parahydroxybenzoate. Ces substances peuvent provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).

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

Chez les patients diabétiques, il convient de prendre en considération la teneur en glucides du sirop (5 ml contiennent 3 g de glucides).

Zaditen retard 2 mg comprimés à libération prolongée contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

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

Le Zaditen peut potentialiser les effets des déprimeurs du système nerveux central, des antihistaminiques, des anticoagulants et d'alcool.

L'administration concomitante d'antidiabétiques oraux et de Zaditen 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 Zaditen.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de Zaditen / Zaditen retard 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 le Zaditen 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 le Zaditen 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

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Module 1.3.1.1 – BE – FR | RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT |
| Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie | Zaditen 1 mg gélules Zaditen retard 2 mg comprimés à libération prolongée Zaditen 1 mg/5 ml sirop |
| Delegation of Power: MPCA International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter, Belgique | |
| IA update contact details FAMHP: ID 405058 | Page 4 de 8 |

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, somnolence et nervosité.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : sensations vertigineuses*.

Rare : sédation*.

Fréquence indéterminée : convulsions, insomnie*, céphalées.

Affections gastro-intestinales

Peu fréquent : sécheresse buccale*.

Fréquence indéterminée : vomissements, nausées, diarrhée.

Affections hépatobiliaires

Très rare : hépatite, augmentation des 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Module 1.3.1.1 – BE – FR | RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT |
| Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie | Zaditen 1 mg gélules Zaditen retard 2 mg comprimés à libération prolongée Zaditen 1 mg/5 ml sirop |
| Delegation of Power: MPCA International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter, Belgique | |
| IA update contact details FAMHP: ID 405058 | Page 5 de 8 |

www.afmps.be
 Division Vigilance:
 Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
 e-mail: adr@fagg-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.

Le Zaditen n'est pas éliminé par dialyse.

5. PROPRIETES 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

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Module 1.3.1.1 – BE – FR | RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT |
| Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie | Zaditen 1 mg gélules Zaditen retard 2 mg comprimés à libération prolongée Zaditen 1 mg/5 ml sirop |
| Delegation of Power: MPCA International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter, Belgique | |
| IA update contact details FAMHP: ID 405058 | Page 6 de 8 |

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.

Formulation à libération prolongée (SRO)

La libération lente de kétotifène à partir des comprimés Zaditen retard conduit à un profil pharmacocinétique plus uniforme, permettant ainsi une prise unique par jour. Comparativement à une même quantité journalière de kétotifène administrée en 2 prises sous forme gélule, on observe avec le Zaditen retard une concentration plasmatique minimale égale et une concentration plasmatique maximale moins élevée (76 %). Ainsi, la variation journalière de la concentration plasmatique est plus basse avec la forme Zaditen retard.

La biodisponibilité relative des comprimés Zaditen retard est d'environ 100 % par rapport à la forme gélule.

Effet des aliments

La biodisponibilité de Zaditen n'est pas influencée par l'ingestion de nourriture. Zaditen 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 Zaditen 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

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Module 1.3.1.1 – BE – FR | RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT |
| Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie | Zaditen 1 mg gélules Zaditen retard 2 mg comprimés à libération prolongée Zaditen 1 mg/5 ml sirop |
| Delegation of Power: MPCA International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter, Belgique | |
| IA update contact details FAMHP: ID 405058 | Page 7 de 8 |

Il n'y a pas eu d'études pharmacocinétiques pertinentes portant sur Zaditen 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Zaditen gélules

Silice colloïdale anhydre - stéarate de magnésium - amidon de maïs - mannitol - gélatine - dioxyde de titane (E171).

Zaditen retard

Stéarate de magnésium - dioxyde de silice colloïdale - éthylcellulose - polyvidone - amidon de maïs - palmitostéarate de glycérol - lactose - oxyde de fer jaune (E172) - dioxyde de titane (E171) - macrogol 6000 - talc - hydroxypropylméthylcellulose.

Zaditen sirop

Arôme synthétique de banane - propyl-parahydroxybenzoate - méthyl-parahydroxybenzoate - acide citrique anhydre - hydrogénophosphate disodique anhydre - sirop de glucose hydrogéné - eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Zaditen gélules : 4 ans.

Zaditen retard : 5 ans.

Zaditen sirop : 3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Zaditen retard

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Module 1.3.1.1 – BE – FR | RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT |
| Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italie Delegation of Power: MPCA International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter, Belgique | Zaditen 1 mg gélules Zaditen retard 2 mg comprimés à libération prolongée Zaditen 1 mg/5 ml sirop |
| IA update contact details FAMHP: ID 405058 | Page 8 de 8 |

Zaditen gélules et Zaditen sirop

Pour ces médicaments, il n'y a pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Zaditen gélules

Emballage de 50 gélules.

Zaditen retard

Emballage de 28 comprimés à libération prolongée.

Zaditen sirop

Flacon de 200 ml de sirop au goût banane (avec gobelet gradué).

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99, n. 5
40133 Bologna (BO)
Italie

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Zaditen gélules : BE112743

Zaditen retard : BE159275

Zaditen sirop : BE117101

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

Date de première autorisation :

Zaditen gélules : 1/5/1979.

Zaditen retard : 29/9/1992.

Zaditen sirop : 1/4/1981.

Date de dernier renouvellement : 17/02/2014.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 06/2024.