

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: MPCA International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter, België	Zaditen retard 2 mg tabletten met verlengde afgifte Zaditen 1 mg/5 ml siroop
Variation IB n° C.I.7.a: SAFETY, EFFICACY, PHARMACOVIGILANCE CHANGES - HUMAN AND VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS - Deletion of a pharmaceutical form to delete Zaditen 1 mg capsules	Pagina 1 van 8

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zaditen retard 2 mg tabletten met verlengde afgifte
Zaditen 1 mg/5 ml siroop

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Zaditen retard

1 tablet met verlengde afgifte bevat 2 mg ketotifen als hydrogenofumaraat.

Zaditen siroop

1 ml siroop bevat 0,20 mg ketotifen als hydrogenofumaraat.

Hulpstoffen met bekend effect:

Zaditen siroop: elke ml siroop bevat glucosesiroop hydrogeen (800 mg), propylparahydroxybenzoaat (0,30 mg) en methylparahydroxybenzoaat (0,70 mg).

Zaditen retard bevat lactose (59,15 mg).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte
Siroop

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie op lange termijn van:

- chronische bronchitis met een allergische component;
- het piepen op jonge leeftijd ("wheezy infant");
- allergische rhinitis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

1 tablet Zaditen retard (2 mg) 's avonds bij de maaltijd.

Als na 6-8 weken de symptomen persisteren, kan men de posologie verhogen tot 4 mg per dag, d.w.z. 2 tabletten Zaditen retard, éénmaal per dag 's avonds, behalve bij sterke sedatie. Bij een hogere dosis, kan een versnelde aanvang van de werking verwacht worden.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: MPCA International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter, België	Zaditen retard 2 mg tabletten met verlengde afgifte Zaditen 1 mg/5 ml siroop
Variation IB n° C.I.7.a: SAFETY, EFFICACY, PHARMACOVIGILANCE CHANGES - HUMAN AND VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS - Deletion of a pharmaceutical form to delete Zaditen 1 mg capsules	Pagina 2 van 8

Bijzondere populaties

Pediatrische patiënten (leeftijd 6 maanden tot 3 jaar)

Van 6 maanden tot 3 jaar: 2,5 ml siroop (0,5 mg) 2 maal daags ('s morgens en 's avonds, bij de maaltijden).

Voorbeeld: een kind met een gewicht van 10 kg mag 2,5 ml Zaditen siroop krijgen 's morgens en 's avonds.

Pediatrische patiënten ouder dan 3 jaar en adolescenten

Ofwel 5 ml siroop 2 maal daags ('s morgens en 's avonds, bij de maaltijden) ofwel 1 tablet Zaditen retard (2 mg) 's avonds (zie rubriek 5.2).

Geriatrische patiënten (leeftijd 65 jaar en ouder)

Er is geen bewijs dat suggereert dat de dosering moet aangepast worden bij oudere patiënten.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met een nierfunctiestoornis en dus kan er geen aanbeveling voor de dosering verstrekt worden voor deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met verminderde leverfunctie en dus kan er geen aanbeveling voor de dosering verstrekt worden voor deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Gelijktijdige bronchodilator therapie: bij gelijktijdig gebruik van bronchodilatoren met Zaditen, kan de frequentie van het gebruik van de bronchodilatoren verminderd worden.

Indien het noodzakelijk is de behandeling met Zaditen te stoppen, moet dit geleidelijk gebeuren over een periode van 2-4 weken. De symptomen van astma kunnen terugkeren.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tablet met verlengde afgifte Zaditen retard moet in zijn geheel ingeslikt worden.

Elke fles Zaditen siroop bevat een gegradueerde maatbeker om de correcte hoeveelheid siroop af te meten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Epilepsie.

Patiënten die behandeld worden met orale antidiabetica.

Borstvoeding.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Trombocytopenie kan voorkomen bij patiënten die gelijktijdig Zaditen en orale antidiabetica (biguanides) innemen. De gelijktijdige toediening van deze geneesmiddelen moet dus vermeden worden.

Zeer zelden werden convulsies gerapporteerd tijdens de behandeling met Zaditen. Aangezien Zaditen de convulsiedrempel kan verlagen, moet het met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met antecedenten van epilepsie.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: MPCA International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter, België	Zaditen retard 2 mg tabletten met verlengde afgifte Zaditen 1 mg/5 ml siroop
Variation IB n° C.I.7.a: SAFETY, EFFICACY, PHARMACOVIGILANCE CHANGES - HUMAN AND VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS - Deletion of a pharmaceutical form to delete Zaditen 1 mg capsules	Pagina 3 van 8

Zaditen 1 mg/5 ml siroop bevat glucosesiroop hydrogeen. Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Zaditen 1 mg/5 ml siroop bevat propylparahydroxybenzoaat en methylparahydroxybenzoaat. Deze kunnen allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).

Zaditen siroop bevat natrium. Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis van 5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

In diabetische patiënten moet rekening gehouden worden met het koolhydratengehalte (5 ml = 3 g koolhydraten) van de siroop.

Zaditen retard 2 mg tabletten met verlengde afgifte bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

In geval van verminderde aandacht, mogelijks te wijten aan het sedatief effect van Zaditen, moet de dosis gereduceerd worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Zaditen kan de effecten van centrale zenuwstelsel depressiva, antihistaminica, anticoagulantia en alcohol potentialiseren.

De gelijktijdige toediening van orale antidiabetica en Zaditen moet vermeden worden (zie rubriek 4.4). Ketotifen versterkt het effect van bronchodilatoren, waarvan de frequentie van gebruik moet verminderd worden bij gelijktijdige inname van Zaditen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van Zaditen / Zaditen retard op de vruchtbaarheid bij de mens. Resultaten van dieronderzoek duiden niet op beïnvloeding van fertiliteit bij klinisch relevante doses (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

Hoewel ketotifen geen effect heeft gehad op de dracht bij dieren noch op de peri- en postnatale ontwikkeling bij doses door de wijfjesdieren getolereerd, is de veiligheid ervan bij zwangere vrouwen nog niet aangetoond. Daarom mag Zaditen niet worden voorgeschreven aan zwangere vrouwen, tenzij in dwingende omstandigheden.

Borstvoeding

Bij vrouwelijke ratten komt ketotifen in de melk terecht. Er wordt aangenomen dat ketotifen ook bij de mens in de moedermelk terechtkomt. Daarom mogen vrouwen die met Zaditen worden behandeld, geen borstvoeding geven.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De reactiesnelheid van de patiënt kan verminderd zijn, vooral tijdens de eerste dagen van de behandeling. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: MPCA International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter, België	Zaditen retard 2 mg tabletten met verlengde afgifte Zaditen 1 mg/5 ml siroop
Variation IB n° C.I.7.a: SAFETY, EFFICACY, PHARMACOVIGILANCE CHANGES - HUMAN AND VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS - Deletion of a pharmaceutical form to delete Zaditen 1 mg capsules	Pagina 4 van 8

Bijwerkingen uit klinische studies, spontane meldingen en literatuur worden gerangschikt volgens de MedDRA systeem orgaan klasse. Binnen elke systeem orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt volgens de Preferred Term (PT) frequentie. Aangezien bijwerkingen van spontane meldingen en uit literatuur vrijwillig gemeld werden uit een populatie van onbekende omvang, is het niet mogelijk om een betrouwbare schatting te maken van de frequentie en worden deze bijwerkingen gecategoriseerd als niet bekend.

Evaluatie van de bijwerkingen is gebaseerd op de volgende frequenties: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan niet worden ingeschat op basis van de beschikbare gegevens). Binnen elke frequentie zijn de ongewenste effecten gerangschikt volgens dalende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: cystitis.

Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson, ernstige cutane bijwerkingen.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Zelden: gewichtstoename.

Psychische stoornissen**

Vaak: agitatie, prikkelbaarheid, slapeloosheid en nervositeit.

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: duizeligheid*.

Zelden: sedatie*.

Niet gekend: convulsies, slaperigheid*, hoofdpijn.

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms: droge mond*.

Niet gekend: braken, misselijkheid, diarree.

Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: hepatitis, toename van de leverenzymen.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Niet gekend: huiduitslag, netelroos.

*Slaperigheid en sedatie, droge mond en duizeligheid kunnen bij het begin van de behandeling optreden, maar verdwijnen meestal spontaan na het verderzetten van de behandeling.

**Symptomen van stimulatie van het centraal zenuwstelsel zoals agitatie, prikkelbaarheid, slapeloosheid en nervositeit werden vooral bij kinderen waargenomen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: MPCA International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter, België	Zaditen retard 2 mg tabletten met verlengde afgifte Zaditen 1 mg/5 ml siroop
Variation IB n° C.I.7.a: SAFETY, EFFICACY, PHARMACOVIGILANCE CHANGES - HUMAN AND VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS - Deletion of a pharmaceutical form to delete Zaditen 1 mg capsules	Pagina 5 van 8

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Tekens en symptomen

De voornaamste symptomen van een acute overdosering omvatten: slaperigheid tot sterke sedatie; duizeligheid, verwardheid en desoriëntatie; tachycardie en hypotensie; in het bijzonder bij kinderen, overdreven excitatie of convulsies; reversibele coma.

Behandeling

De behandeling moet symptomatisch zijn. Als het geneesmiddel pas ingenomen is kan een maagspoeling overwogen worden. De toediening van actieve kool kan nuttig zijn. Indien nodig, worden een symptomatische behandeling en monitoring van het cardiovasculair systeem aanbevolen; in geval van excitatie of convulsies mag een snelwerkend barbituraat of een benzodiazepine toegediend worden. Zaditen wordt niet geëlimineerd door dialyse.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihistaminica voor systemisch gebruik.

ATC-code: R06AX17

Ketotifen is een niet-bronchodilator anti-astmatisch geneesmiddel dat de effecten van bepaalde endogene substanties, bekend als ontstekingsmediatoren, remt en daardoor een anti-allergische activiteit uitoefent.

Laboratoriumstudies, zowel in vitro als in vivo, hebben de volgende eigenschappen aangetoond:

- Inhibitie van de acute bronchoconstrictorische respons en van de bronchiale hyperreactiviteit, geassocieerd met de activatie van bloedplaatjes door PAF (Platelet Activating Factor) of veroorzaakt door neurale activatie na het gebruik of sympathicomimetische geneesmiddelen of na blootstelling aan allergenen;
- Onderdrukking van de priming van eosinofielen door menselijke recombinante cytokines en daardoor onderdrukking van de instroom van eosinofielen in de inflammatoire loci;
- Ketotifen is een krachtig antihistaminicum in het bezit van niet-competitieve histamine (H1) blokkerende eigenschappen.
- Antagonisme van de bronchoconstrictie, uitgelokt door leukotriënen;
- Inversie en preventie van de experimentele tachyfylixie met isoprenaline.

Ketotifen heeft geen bronchodilaterende werking.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: MPCA International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter, België	Zaditen retard 2 mg tabletten met verlengde afgifte Zaditen 1 mg/5 ml siroop
Variation IB n° C.I.7.a: SAFETY, EFFICACY, PHARMACOVIGILANCE CHANGES - HUMAN AND VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS - Deletion of a pharmaceutical form to delete Zaditen 1 mg capsules	Pagina 6 van 8

Na orale toediening is de absorptie van ketotifen bijna volledig. De biologische beschikbaarheid bedraagt ongeveer 50 % wegens een "first-pass"- effect van 50 %. De maximale plasmaconcentraties worden bereikt na 2-4 uur.

Distributie

De proteïnebinding bedraagt 75 %.

Biotransformatie

Ketotifen-N-glucuronide, dat vrijwel inactief is, is de voornaamste metaboliet. De vrije en de glucurogeconjugeerde metabolieten worden teruggevonden in het plasma en in de urine. Bij herhaalde doses wordt, zowel voor de onveranderde vorm als voor de metabolieten, ongeveer 3 dagen na het starten van de behandeling, de steady-state bereikt. Er werd op lange termijn geen enkel abnormaal effect van accumulatie of enzymatische inductie geobserveerd.

Eliminatie

De eliminatie van ketotifen is bifasisch met een korte halfwaardetijd van 3-5 uur en een langere van 21 uur. Na 48 uur wordt ongeveer 1 % van de substantie onveranderd langs de urine uitgescheiden en 60-70 % onder de vorm van metabolieten.

Formulering met verlengde afgifte (SRO)

De langzame afgifte van ketotifen vanuit de Zaditen retard tabletten leidt tot een uniformer farmacokinetisch profiel, waardoor een eenmalige inname per dag mogelijk is. In vergelijking met een zelfde dagdosis ketotifen tweemaal per dag toegediend in een vorm met onmiddellijke vrijgave, heeft Zaditen retard dezelfde minimale plasmaspiegels en lagere maximale plasmaspiegels (76 %). Daardoor zijn de dagelijkse schommelingen van de plasmaconcentratie kleiner met Zaditen retard. De relatieve biologische beschikbaarheid van de Zaditen retard tabletten is ongeveer 100 % in vergelijking met een onmiddellijke vrijgave formulering.

Effect van voedsel

De biologische beschikbaarheid van Zaditen wordt niet beïnvloed door de inname van voedsel. Daarom kan Zaditen met of zonder voedsel ingenomen worden. Echter, een gelijkmatig plasmaconcentratieprofiel kan waargenomen worden wanneer toegediend bij de maaltijden.

Speciale populaties

Pediatrie patiënten

Het patroon van het metabolisme bij kinderen is hetzelfde als bij volwassenen, maar de klaring is hoger bij kinderen. Daarom vereisen kinderen ouder dan de leeftijd van 3 jaar dezelfde dagelijkse dosering als volwassenen.

Gebaseerd op farmacokinetische gegevens, wordt voor kinderen van 6 maanden tot 3 jaar, aanbevolen de helft van de dosering voor volwassenen toe te dienen om vergelijkbare plasmaconcentraties te bereiken.

Leverfunctiestoornis

Er werden geen relevante farmacokinetische studies uitgevoerd met Zaditen bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Aangezien ketotifen wordt gemetaboliseerd in de lever en de glucuronidering kan verminderd zijn bij ernstige leverinsufficiëntie, is het hoogstwaarschijnlijk dat de klaring van ketotifen verlaagd zal zijn bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en de mogelijkheid tot accumulatie van onveranderd geneesmiddel kan niet worden uitgesloten.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: MPCA International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter, België	Zaditen retard 2 mg tabletten met verlengde afgifte Zaditen 1 mg/5 ml siroop
Variation IB n° C.I.7.a: SAFETY, EFFICACY, PHARMACOVIGILANCE CHANGES - HUMAN AND VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS - Deletion of a pharmaceutical form to delete Zaditen 1 mg capsules	Pagina 7 van 8

Nierfunctiestoornis

Er werden geen relevante farmacokinetische studies uitgevoerd met Zaditen bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Echter, gezien het feit dat 60-70% van de dosis wordt uitgescheiden in de urine als metabolieten, kan een verhoogd risico op bijwerkingen als gevolg van accumulatie van metabolieten niet worden uitgesloten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen gebaseerd op conventionele studies naar toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en toxiciteit voor de voortplanting en ontwikkeling. De behandeling van mannelijke ratten met een toxische orale dosis ketotifen (50 mg/kg/dag) gedurende 10 weken vóór paring resulteerde in een verminderde vruchtbaarheid. Niet-specifieke toxiciteit werd waargenomen bij de zwangere vrouwtjes bij en boven 10 mg/kg. Vanwege de maternale toxiciteit, werd enige afname in overleving van de jongen en gewichtstoename gerapporteerd tijdens de eerste dagen van de postnatale ontwikkeling bij de hoge dosis van 50 mg/kg per dag. Deze effecten in niet-klinische studies werden alleen waargenomen bij blootstellingen ruim boven de maximale blootstelling bij de mens, waardoor ze weinig relevant zijn bij klinisch gebruik.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zaditen retard

Magnesiumstearaat – colloïdaal silicium dioxyde – ethylcellulose – polyvidone – maïszetmeel – glycerol palmitostearaat – lactose – ijzeroxide geel (E172) – titaniumdioxide (E 171) – macrogol 6000 – talk – hydroxypropylmethylcellulose.

Zaditen siroop

Synthetisch banaanaroma – propylparahydroxybenzoaat – methylparahydroxybenzoaat – watervrij citroenzuur – watervrij dinatrium hydrogenofosfaat – glucosesiroop hydrogeen – gezuiverd water.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Zaditen retard: 5 jaar.

Zaditen siroop: 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Zaditen retard

Bewaren beneden 25°C.

Zaditen siroop

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Module 1.3.1.1 – BE – NL	SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99, n. 5, 40133 Bologna (BO) Italië Delegation of Power: MPCA International BV, Urselseweg 182, B-9910 Aalter, België	Zaditen retard 2 mg tabletten met verlengde afgifte Zaditen 1 mg/5 ml siroop
Variation IB n° C.I.7.a: SAFETY, EFFICACY, PHARMACOVIGILANCE CHANGES - HUMAN AND VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS - Deletion of a pharmaceutical form to delete Zaditen 1 mg capsules	Pagina 8 van 8

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zaditen retard

Verpakkingen van 28 tabletten met verlengde afgifte.

Zaditen siroop

Fles van 200 ml siroop met banaansmaak (met maatbekertje).

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Zaditen retard: BE159275

Zaditen siroop: BE117101

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Zaditen retard: 29/9/1992.

Zaditen siroop: 1/4/1981.

Datum van laatste verlenging: 17/02/2014.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 10/2024