

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr KÉTOTIFÈNE SOLUTION OPHTALMIQUE

Solution ophtalmique de fumarate de kétotifène

(0,25 mg/mL sous forme de kétotifène)

Agent antiallergique

SteriMax Inc.
2770 Portland Drive,
Oakville, ON
L6H 6R4

Date de préparation:
Le 8 février 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 153118

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| I^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 3 |
| RÉACTIONS INDÉSIRABLES | 4 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 4 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 4 |
| SURDOSE | 4 |
| ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 5 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITE | 5 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 5 |
| | |
| II^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 7 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 7 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 8 |
| TOXICOLOGIE | 9 |
| RÉFÉRENCES | 11 |
| | |
| III^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR | 12 |

KETOTIFEN SOLUTION OPHTALMIQUE

Solution ophtalmique de fumarate de kétotifène

I^{re} PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration | Ingrédients non médicinaux cliniquement importants |
|---------------------------------|---|---|
| Solution topique (instillation) | Solution ophtalmique 0,25 mg/mL sous forme de kétotifène | Chlorure de benzalkonium, 0,01 %, comme agent de conservation <i>Pour la liste complète, voir la rubrique Formes posologiques, Composition et Conditionnement.</i> |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Kétotifène Solution ophtalmique est indiqué pour :

- le traitement de la conjonctivite allergique.

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui manifestent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients présents dans sa formulation ou son contenant. Pour la liste complète, veuillez consulter la rubrique Formes posologiques, Composition et Conditionnement de la monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Réservé uniquement à l'usage topique. À ne pas utiliser par injection ou par voie orale.

Comme pour toute préparation ophtalmique qui contient du chlorure de benzalkonium, il est conseillé aux patients de ne pas instiller Kétotifène Solution ophtalmique s'ils portent des lentilles cornéennes souples (hydrophiles). On demandera aux porteurs de lentilles cornéennes souples d'enlever leurs lentilles avant l'instillation des gouttes et d'attendre au moins dix minutes après l'instillation de Kétotifène Solution ophtalmique avant de remettre leurs lentilles.

Pour prévenir la contamination de l'embout du compte-gouttes et de la solution ophtalmique, il faut éviter tout contact des paupières ou des zones environnantes avec l'embout du compte-gouttes. Garder le flacon hermétiquement fermé lorsqu'il n'est pas utilisé.

Populations particulières

Femmes enceintes : Il n'existe pas de d'essais cliniques portant sur l'emploi de la solution ophtalmique de fumarate de kétotifène pendant la grossesse ou l'allaitement. Donc, on ne devrait pas utiliser Kétotifène Solution ophtalmique chez les femmes enceintes, sauf dans les cas où l'avantage justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Enfants (> 3 ans) : L'utilisation de Kétotifène Solution ophtalmique est indiquée pour les enfants de plus de 3 ans.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Lors d'études contrôlées portant sur la solution ophtalmique de fumarate de kétotifène, l'injection conjonctivale constituait la réaction indésirable oculaire la plus courante liée au traitement; l'incidence signalée était de 7,0 %. Les céphalées constituaient la réaction indésirable non oculaire la plus courante; l'incidence signalée était de 1,5 %. En règle générale, ces effets secondaires étaient d'intensité légère sans entraîner l'arrêt ou l'interruption du médicament à l'étude.

Une incidence inférieure à 3 % a été signalée pour les réactions indésirables oculaires suivantes liées au traitement : démangeaisons, sécheresse des yeux, sensation de brûlure ou picotement, anomalies palpébrales et écoulements oculaires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Si Kétotifène Solution ophtalmique est utilisé en concomitance avec d'autres médicaments oculaires, on devrait indiquer au patient de prévoir un intervalle d'au moins 5 minutes entre l'administration de chaque médicament oculaire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée : Instiller une goutte dans chaque œil atteint toutes les 8 à 12 heures.

SURDOSE

Pour la prise en charge d'une surdose suspectée, en particulier, l'ingestion orale accidentelle du médicament, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

L'ingestion orale du contenu du flacon de 5 mL équivaut à 1,25 mg de fumarate de kétotifène. Les résultats cliniques n'ont pas démontré de signes ou de symptômes graves après l'ingestion d'une dose aussi élevée que 20 mg de fumarate de kétotifène.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le kétotifène est un antagoniste des récepteurs de l'histamine H₁ non compétitifs et à action rapide. De plus, le kétotifène inhibe la libération de médiateurs issus des mastocytes associés aux réactions d'hypersensibilité. On a également constaté une diminution de la chimiotaxie et l'activation des éosinophiles. En outre, le kétotifène atténue les effets du facteur d'activation plaquettaire (PAF) et inhibe l'AMPc phosphodiesterase.

Lors de tests de provocation conjonctivale allergénique effectués chez l'humain, la solution ophtalmique de fumarate de kétotifène s'est avérée considérablement plus efficace que le placebo dans la prévention des démangeaisons et des rougeurs oculaires associées à la conjonctivite allergique. Cet effet était visible quelques minutes à peine suivant l'administration du médicament et a duré jusqu'à 12 heures.

Pharmacodynamique

Lors de tests de provocation conjonctivale allergénique effectués chez l'humain, la solution ophtalmique de fumarate de kétotifène s'est avérée considérablement plus efficace que le placebo dans la prévention des démangeaisons et des rougeurs oculaires associées à la conjonctivite allergique. Cet effet était visible quelques minutes à peine suivant l'administration du médicament et a duré jusqu'à 12 heures.

Dans une étude clinique, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'innocuité, l'utilisation de la solution ophtalmique de fumarate de kétotifène, quatre fois par jour pendant 6 semaines, s'est avérée sécuritaire et a été bien tolérée chez les patients de 3 ans et plus.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 4 et 25 °C. Jeter 28 jours après l'ouverture du flacon.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Chaque mL de Kétotifène Solution ophtalmique renferme :

Ingrédient actif : 0,35 mg de fumarate de kétotifène équivalent à 0,25 mg de kétotifène

Agent de conservation : chlorure de benzalkonium à 0,01%

Ingrédients inactifs : glycérol, acide chlorhydrique / hydroxyde de sodium et eau pour injection.

Conditionnement :

Kétotifène Solution ophtalmique est présenté dans des flacons de plastique blancs, à doses multiples, muni d'embouts de compte-gouttes et contenant 5 mL de solution claire ou jaune pâle.

II^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

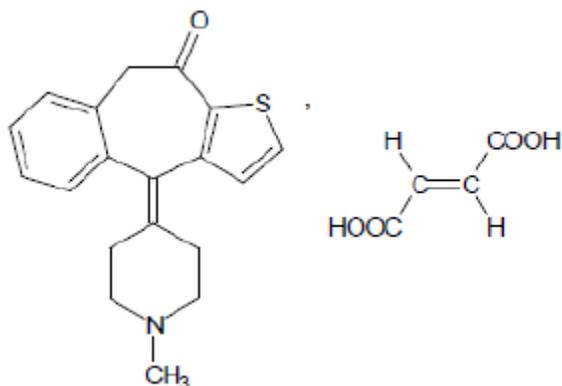
Dénomination commune: Fumarate de kétotifène

Nom chimique : Fumarate d'hydrogène de 10H-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophène-10-one 4,9-dihydro-4-(1-méthyl-4-pipéridinyl-idène)

Formule moléculaire : $C_{19}H_{19}NOS_1$, $C_4H_4O_4$

Masse moléculaire : 425,5 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Description : poudre cristalline fine blanche à jaune brunâtre

Solubilité : faible solubilité dans l'eau, solubilité légère dans l'alcool méthylique, solubilité très faible dans l'acétonitrile

Point de fusion : La fusion du fumarate de kétotifène se produit entre 192 et 195 °C avec décomposition.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamique

Le kétotifène est un dérivé du benzocycloheptathiophène. Des études de pharmacologie animale démontrent l'activité antianaphylactique et antihistaminique du kétotifène qui inhibe notamment la libération de médiateurs chimiques, tels que l'histamine et les leucotriènes provenant de mastocytes sensibilisés. Le kétotifène inhibe également la bronchoconstriction aiguë, l'hyperréactivité bronchique et l'accumulation d'éosinophiles dans les voies aériennes induites par le facteur d'activation plaquettaire (PAF) ainsi que la dégranulation des éosinophiles induite par des antigènes chez les patients allergiques. De plus, le kétotifène produit un blocage puissant et soutenu des récepteurs H₁ de type non compétitif qui se dissocie nettement des propriétés antianaphylactiques.

L'efficacité des solutions ophtalmiques de fumarate de kétotifène a été évaluée par un test colorimétrique effectué dans la conjonctive et / ou le globe oculaire à la suite de l'utilisation intraveineuse de colorants bleus d'Evans. À l'origine, cette procédure a été décrite comme un indicateur de la perméabilité accélérée d'une conjonctivite médiée par les IgE chez le rat. Le kétotifène supprimait la dose colorimétrique de façon dépendante dans un système-modèle où une simulation d'effets allergiques avait été provoquée dans les yeux de rats par l'instillation unique d'un composé 48/80 déclenchant la libération de l'histamine et d'autres médiateurs inflammatoires ou d'allergie issus de mastocytes produisant l'œdème oculaire. La solution ophtalmique topique de kétotifène a également entraîné une inhibition dose-dépendante de la perméabilité vasculaire dans les cas de conjonctivite anaphylactique passive médiée par les IgE chez le rat et le cochon d'Inde. Un meilleur tableau histopathologique a permis de corroborer ces effets positifs sur la conjonctivite médiée par les IgE chez le rat.

Pharmacocinétique

Suite à l'administration topique unique ou répétée de gouttes de 50 µL d'environ 10 mg/mL chez des lapins albinos, les plus fortes concentrations de radioactivité se trouvaient dans la cornée, la conjonctive, le blanc de l'œil et l'iris, peu après l'utilisation du médicament. Dans ces structures, la concentration plasmatique maximale (t_{max}) expérimentale se situait à 15 minutes et ces concentrations ont diminué rapidement par la suite. Lors d'une étude autoradiographique pancorporelle effectuée chez des rats albinos mâles, on a démontré que la substance à l'étude, instillée dans les yeux, s'était déplacée vers les cavités nasales et orales par les conduits lacrymaux et jusqu'au tube digestif. La migration tissulaire (autre que vers les tissus des yeux), consécutivement à l'instillation oculaire, ne diffère pas fondamentalement de la distribution qui suit l'administration orale.

Le taux d'excrétion urinaire était de 9,8 % après l'instillation oculaire. Ce taux était relativement semblable aux taux d'excrétion urinaire observés après l'administration orale (10,5 %) ou

intraveineuse (13,0 %). De plus, le taux d'excrétion fécale après l'instillation oculaire (83,3 %) ne différait pas sensiblement du taux enregistré après l'administration orale (94,0 %) ou intraveineuse (82,9 %).

Après une seule administration topique, on a noté les valeurs les plus élevées de l'ASC (aire sous la courbe) dans la cornée, puis dans la conjonctive, l'iris et la sclérotique antérieure. Les concentrations de kétotifène étaient 5 à 14 fois plus fortes dans la plupart des tissus 6 heures après des administrations topiques multiples, comparativement aux concentrations observées après une administration unique (sauf pour le plasma et l'humeur aqueuse où l'on constaté une élévation double). Le profil cinétique du sang et du plasma suite à l'instillation oculaire était similaire. La demi-vie était d'environ 1,5 heure; l'ASC se situait de 0,3 à 0,4 mg·h/mL et la durée moyenne de séjour dans l'organisme était approximativement 3 heures. La concentration moyenne était aussi faible que 0,1 à 0,2 mg/mL à l'état d'équilibre lorsqu'on administrait le médicament à des intervalles de 24 heures.

Pharmacologie clinique

Lors de tests de provocation conjonctivale allergénique effectués chez l'humain, la solution ophtalmique de fumarate de kétotifène s'est avérée considérablement plus efficace que le placebo dans la prévention des démangeaisons et des rougeurs oculaires associées à la conjonctivite allergique. Cet effet était visible dans les minutes suivant l'administration du médicament et a duré jusqu'à 12 heures.

Dans une étude clinique, contrôlée par placebo, visant à évaluer l'innocuité du médicament, l'utilisation de la solution ophtalmique de fumarate de kétotifène, quatre fois par jour pendant 6 semaines, s'est avérée sécuritaire et a été bien tolérée chez les patients de 3 ans et plus.

TOXICOLOGIE

La toxicité aiguë du fumarate de kétotifène a fait l'objet d'études menées chez la souris, le rat et le lapin. Les valeurs orales de DL₅₀ étaient 165 mg/kg, 360 mg/kg et 790 mg/kg chez la souris, le rat et le lapin, respectivement. Des études de toxicité orale subchroniques et chroniques effectuées chez le rat et le chien ont démontré que le foie était l'organe cible de la toxicité pour le fumarate de kétotifène. En règle générale, on constatait la présence de toxicité seulement après une administration du fumarate de kétotifène à long terme à des doses pouvant atteindre 700 fois les doses requises pour produire des effets antiallergiques et antihistaminiques.

Lors d'une étude de toxicité oculaire de 4 semaines réalisée chez le lapin, les concentrations de fumarate de kétotifène de jusqu'à 0,267 % étaient classées comme n'étant pratiquement pas irritantes, alors que 1,104 % étaient indiquées comme source d'irritation minimale. Dans une étude oculaire de 13 semaines effectuée chez le lapin, les concentrations de 0,069 % de fumarate

de kétotifène étaient classées comme n'étant pratiquement pas irritantes, alors que les concentrations de 0,276 à 1,104 % étaient indiquées comme source d'irritation minimale. Les évaluations histopathologiques et ultrastructurales n'ont pas révélé d'anomalies des tissus oculaires dans aucune des deux études.

Une étude de toxicité chronique a été menée chez les lapins albinos et pigmentés. L'administration de la solution ophtalmique du fumarate de kétotifène à 0,025 % *b.i.d.* ou *q.i.d.* n'a pas influé sur la mortalité, les signes cliniques, le poids corporel, la consommation alimentaire, les examens ophtalmoscopiques, l'hématologie, la chimie clinique et les analyses d'urine. Aucuns résultats liés au traitement n'ont été observés lors des examens macroscopiques et histopathologiques des tissus et des organes, notamment aux yeux et aux annexes de l'œil (*adnexa oculi*).

Carcinogénèse : Le fumarate de kétotifène n'a pas exhibé d'effets cancérigènes dans les études à vie effectuées chez la souris et le rat administré à des doses par voie alimentaire plus de 70 000 et 59 000 fois la concentration oculaire maximale recommandée pour usage humain de 0,0012 mg/kg/jour pour un adulte pesant 50 kg, respectivement.

Mutagenèse : Aucun potentiel mutagène n'a été observé lorsque le fumarate de kétotifène a été évalué lors d'une batterie d'analyses *in vitro*, y compris : mutation bactérienne (test d'Ames), mutation bactérienne inverse (test d'Ames), aberration chromosomique des cellules de mammifères et pouvoir mutagène dans les cellules de hamsters chinois (V79) ou dans les analyses *in vivo* suivantes : létalité dominante chez la souris, micronoyau chez la souris et essai d'aberration chromosomique des cellules de la moelle osseuse chez le hamster chinois.

Reproduction et tératologie : Aucun signe d'altération de la fertilité ou des capacités reproductives dans les études portant sur l'administration du fumarate de kétotifène à des rats mâles à des doses 8 330 fois la concentration oculaire maximale recommandée pour usage humain et à des rates à des doses 41 000 fois cette même concentration. Des études tératologiques, périnatales et postnatales ont été réalisées portant sur l'administration du fumarate de kétotifène à des rats et à des lapins. Administré à des doses 80 000 et 37 000 fois la concentration oculaire maximale recommandée pour usage humain, le fumarate de kétotifène ne s'est pas avéré tératogène chez le rat et le lapin, respectivement, et aucun effet sur le développement périnatal et postnatal n'a été observé chez le rat aux doses 37 000 fois la concentration oculaire maximale recommandée pour usage humain.

RÉFÉRENCES

1. Abelson MB, Chambers WA and Smith LM. Conjunctival Allergan Challenge – A Clinical Approach to Studying Allergic Conjunctivitis. Arch Ophthamol 1990; 108:84-88.
2. Abelson MB, McGarr PJ and Richard KP. Antiallergic Therapies in Textbook of Ocular Pharmacology. Ed. TJ Zimmerman et al. Lippincott-Raven Publishers, Philidelphia; 1997: 609-633.
3. Ishizaki M et al. Long-Term Use of Ketotifen Ophthalmic Solution in the Treatment of Allergic Conjunctivitis and Vernal Conjunctivitis. Progress in Medicine 1989; 9(5): 1625-1634.
4. Mikuni I et al. Evaluation of Ketotifen Ophthalmic Solution in Efficacy and Safety on Allergic Conjunctivitis and Vernal Conjunctivitis – Result on Multiclinic Open Trial. Rinsho Iyaku (J Clin Ther Med) 1988; 4(12):2371-2383.
5. Mikuni I et al. Clinical Effect of Ketotifen Ophthalmic Solution in Allergic Conjunctivitis and Vernal Conjunctivitis – Multicentre Double Blind Study in Comparison with Sodium Cromoglycate Ophthalmic Solution. Clin Eval 1989; 17(2):275-297.
6. Zaditor^{MC}, monographie de produit. Laboratoires Théa. Le 23 février 2012.

III^e PARTIE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Kétotifène Solution ophtalmique

Solution ophtalmique de fumarate de kétotifène

Le présent dépliant constitue la troisième partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente de Kétotifène Solution ophtalmique au Canada et s'adresse particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé du produit et ne fournit pas des renseignements complets concernant Kétotifène Solution ophtalmique. Pour toute question que vous pourriez avoir au sujet de ce médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Pourquoi utiliser ce médicament ?

Pour traiter la conjonctivite allergique saisonnière (démangeaisons, larmoiement, rougeur des yeux et / ou des paupières).

Comment ce médicament agit-il ?

Kétotifène Solution ophtalmique est un agent antiallergique.

Quand ne faut-il pas utiliser ce médicament ?

Vous ne devez pas utiliser Kétotifène Solution ophtalmique si vous êtes allergique au kétotifène ou à l'un de ses ingrédients non médicinaux ou à l'un des composés du contenant.

Ingrédient médicinal :

Fumarate de kétotifène

Ingrédients non médicinaux importants :

Chlorure de benzalkonium, glycérol, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium, eau pour injection

Formes posologiques :

Flacon de plastique blanc avec embout de compte-goutte et contenant 5 mL de solution claire ou jaune pâle de solution de kétotifène à 0,025 %.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Si vous utilisez Kétotifène Solution ophtalmique avec d'autres médicaments pour les yeux, vous devez prévoir un intervalle d'au moins 5 minutes entre chaque médicament.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose habituelle consiste en une goutte de Kétotifène Solution ophtalmique à instiller dans l'œil affecté toutes les 8 à 12 heures.

- Si vous portez des lentilles cornéennes, vous devez les enlever avant d'utiliser Kétotifène Solution ophtalmique. Après avoir utilisé Kétotifène Solution ophtalmique,

vous devez attendre au moins 10 minutes avant de remettre vos lentilles.

- Pour prévenir la contamination, évitez le contact de l'embout du compte-gouttes avec toute surface.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose du médicament, vous devriez la prendre le plus tôt possible. Par contre, s'il est presque temps d'administrer la dose suivante, laissez tomber la dose oubliée et reprenez votre horaire habituel. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MARCHE À SUIVRE

Les effets secondaires les plus courants sont la rougeur des yeux et les maux de tête. Parmi les autres effets secondaires, mentionnons les démangeaisons, la sécheresse des yeux, une sensation de brûlure ou de picotement dans les yeux, l'endolorissement des paupières et l'écoulement oculaire.

Cette liste des effets secondaires n'est pas complète. Pour tout effet imprévu pendant votre utilisation de Kétotifène Solution ophtalmique, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

SURDOSE

En cas de surdose, en particulier par ingestion orale accidentelle, communiquez avec votre professionnel de la santé (ex. : médecin), les services d'urgences de votre hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT ?

Conserver entre 4 et 25 °C. Jeter 28 jours après l'ouverture du flacon.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SUSPECTÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation d'un produit de santé auprès du Programme Canada Vigilance par l'une des trois modalités suivantes :

- En ligne : www.santecanada.gc.ca/medeffect
- Par téléphone, sans frais : 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, sans frais : 1-866-678-6789, or
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal Locator 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices relatives à la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffect.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS DE RENSEIGNEMENTS

On peut trouver le présent document ainsi que la version intégrale de la monographie du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse suivante : <http://www.sterimaxinc.com>, ou en communiquant avec le promoteur, SteriMax Inc., au 1-800-881-3550.

Ce feuillet a été préparé par SteriMax Inc.

Dernière révision : Le 8 février 2016