

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ketoconazole HRA 200 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 200 mg de kétoconazole.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé contient 19 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Rond biconvexe, de couleur blanc cassé à crème clair, de 10 mm de diamètre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ketoconazole HRA est indiqué dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié et surveillé par des médecins spécialisés en endocrinologie ou en médecine interne et qui possèdent les équipements appropriés permettant de mesurer les réponses biochimiques, dans la mesure où la dose doit être adaptée aux besoins thérapeutiques du patient, en se basant sur la normalisation des taux de cortisol.

Posologie

Initiation

La dose recommandée pour les adultes et les adolescents lors de l'initiation du traitement est de 400 à 600 mg/jour pris par voie orale répartie en deux ou trois prises distinctes et cette dose peut être augmentée rapidement à 800 - 1200 mg/jour répartis en deux ou trois prises distinctes.

Lors de l'initiation du traitement, le taux de cortisol libre urinaire doit être contrôlé à intervalles de quelques jours/semaines.

Adaptation de la posologie

La dose quotidienne de Ketoconazole HRA doit être adaptée périodiquement au cas par cas dans l'objectif de normaliser les taux de cortisol libre urinaire et/ou de cortisol plasmatique.

- Une augmentation de la dose de 200 mg/jour tous les 7 à 28 jours peut être envisagée si les taux de cortisol libre urinaire et/ou de cortisol plasmatique sont supérieurs à la limite de la normale, dans la mesure où la dose est tolérée par le patient ;

- Une dose d'entretien de 400 mg/jour à une dose maximale de 1200 mg/jour peut être prise par voie orale en 2 ou 3 prises distinctes afin de rétablir les taux normaux de cortisol. Dans la plupart des publications, la dose d'entretien variait de 600 mg/jour à 800 mg/jour.
- Lorsque la dose efficace de Ketoconazole HRA est établie, le contrôle des taux de cortisol libre urinaire et/ou de cortisol plasmatique peut être réalisé tous les 3 à 6 mois (voir rubrique 4.4) ;
- Dans le cas d'une insuffisance surrénale et selon la sévérité de l'évènement, la dose de Ketoconazole HRA sera diminuée d'au moins 200 mg/jour ou le traitement sera temporairement arrêté et/ou associé à traitement glucocorticoïde jusqu'à la résolution de l'évènement. Ketoconazole HRA peut être réintroduit plus tard, à une dose inférieure (voir rubrique 4.4) ;
- Le traitement par Ketoconazole HRA peut être arrêté brusquement sans nécessité d'une réduction progressive de la dose lorsqu'un changement de stratégie thérapeutique est envisagé (par ex. une chirurgie).

Contrôle de la fonction hépatique

Avant de commencer le traitement, il est obligatoire :

- de doser les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, gamma GT et phosphatase alcaline) et le taux de bilirubine
- d'informer les patients du risque d'hépatotoxicité, y compris d'arrêter le traitement et de contacter immédiatement leur médecin s'ils se sentent mal ou si des symptômes apparaissent, comme l'anorexie, les nausées, les vomissements, la fatigue, la jaunisse, des douleurs abdominales ou des urines foncées. Si tel est le cas, le traitement doit être arrêté immédiatement et des analyses de la fonction hépatique doivent être réalisées.

En raison de l'hépatotoxicité connue du kétoconazole, le traitement ne sera pas initié chez les patients dont le taux d'enzymes hépatiques est au-dessus de 2 fois la limite supérieure de la normale (voir rubrique 4.3).

Pendant le traitement :

- un suivi clinique étroit sera mis en place
- les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, gamma GT et phosphatase alcaline), ainsi que le taux de bilirubine seront mesurés à intervalles fréquents :
 - o une fois par semaine pendant un mois, après l'initiation du traitement
 - o puis, une fois par mois pendant 6 mois.
 - o une fois par semaine pendant un mois chaque fois que la dose est augmentée.

En cas d'augmentation des enzymes hépatiques de moins de 3 fois la limite supérieure de la normale, un contrôle plus fréquent des bilans de la fonction hépatique sera réalisé et la dose quotidienne sera réduite d'au moins 200 mg.

En cas d'augmentation des enzymes hépatiques égale ou de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, Ketoconazole HRA devra être arrêté immédiatement et ne devra pas être réintroduit en raison du risque de toxicité hépatique grave. Ketoconazole HRA devra être arrêté sans aucun délai si des symptômes cliniques d'hépatite surviennent.

En cas de traitement à long terme (plus de 6 mois) :

Bien que l'hépatotoxicité soit généralement observée lors de l'initiation du traitement et au cours des six premiers mois du traitement, le contrôle des enzymes hépatiques doit être pratiqué selon des critères médicaux. Par mesure de précaution, dans le cas d'une augmentation de la dose après les six premiers mois de traitement, le contrôle des enzymes hépatiques devra être répété à raison d'une fois par semaine pendant un mois.

Schéma posologique de la thérapie d'entretien

La thérapie d'entretien consécutive peut être administrée de deux manières différentes :

- Par schéma « inhibition seule » : la posologie d'entretien de Ketoconazole HRA peut être poursuivie telle que décrite ci-dessus ;
- Par schéma « inhibition-et-remplacement » : la dose d'entretien de Ketoconazole HRA sera ré-augmentée de 200 mg et associée à un traitement glucocorticoïde substitutif (voir rubrique 4.4).

Populations spéciales

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Ketoconazole HRA chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée pour des enfants de moins de 12 ans. La posologie chez les adolescents de plus de 12 ans est la même que chez les adultes (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Patients âgés

Les données sur l'utilisation de Ketoconazole HRA chez les patients de plus de 65 ans sont limitées, mais aucune observation ne semble indiquer qu'une adaptation spécifique de la dose soit nécessaire chez ces patients (voir rubrique 5.2).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Bien que les données soient limitées, la pharmacocinétique de Ketoconazole HRA n'est pas significativement différente chez les patients atteints d'insuffisance rénale par rapport aux sujets sains et aucune adaptation spécifique de la dose n'est recommandée pour cette population.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Le kétoconazole est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique aiguë ou chronique (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.3).

Sexe, poids et race

Aucune évaluation n'a été faite pour analyser les différences éventuelles de la pharmacocinétique du kétoconazole entre les hommes et les femmes et les données évaluant l'effet du poids sur la pharmacocinétique du kétoconazole sont très limitées.

Mode d'administration

Par voie orale.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au kétoconazole et/ou à tout médicament antifongique dérivé de l'imidazole, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Maladie aiguë ou chronique du foie et/ou si le taux des enzymes hépatiques avant le traitement est à 2 fois au-dessus de la limite supérieure de la normale (voir rubriques 4.2 et 4.4)
- Femmes enceintes (voir rubrique 4.6)
- Femmes qui allaitent (voir rubrique 4.6)
- Prolongation congénitale ou acquise de l'intervalle QTc, documentée
- Prise concomitante avec les médicaments suivants, qui peuvent interagir et entraîner des effets indésirables potentiellement menaçants pour le pronostic vital (rubriques 4.4 et 4.5) :
 - o Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase métabolisés par le CYP3A4 (par ex. simvastatine, atorvastatine et lovastatine) en raison du risque de toxicité musculaire, y compris la rhabdomyolyse
 - o L'éplérénone, en raison du risque accru d'hyperkaliémie et d'hypotension

- Les substances qui peuvent avoir une augmentation de leurs concentrations plasmatiques et un risque d'induire une prolongation de l'intervalle QT : méthadone, disopyramide, quinidine, dronédarone, pimozide, sertindole, saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid), ranolazine, mizolastine, halofantrine
- Le dabigatran, en raison de l'augmentation du risque de saignement
- Le triazolam, le midazolam oral et l'alprazolam, en raison d'un potentiel de sédation prolongée ou augmentée et d'une dépression respiratoire
- Les alcaloïdes de l'ergot de seigle (par ex. dihydroergotamine, ergométrine (ergonovine), ergotamine et méthylergométrine (méthylergonovine), en raison du risque accru d'ergotisme et d'autres effets indésirables vasospastiques graves
- La lurasidone
- La quétiapine, en raison d'un risque accru de toxicité
- La télichromycine et la clarithromycine, chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, en raison d'un risque accru d'hépatotoxicité et de prolongation de l'intervalle QT
- La fêlodipine, la nisoldipine, en raison d'un risque accru d'œdème et d'insuffisance cardiaque congestive
- La colchicine, chez les patients atteints d'insuffisance rénale, en raison d'un risque accru d'effets indésirables sévères
- L'irinotécan, en raison d'une modification du métabolisme de ce médicament
- L'évérolimus, le sirolimus (également connu sous le nom de rapamycine), en raison d'une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments
- Le vardénafil, chez les hommes âgés de plus de 75 ans, en raison d'un risque accru d'effets indésirables
- Le paritaprévir/ombitasvir (ritonavir), en raison d'un risque accru d'événements indésirables.
- La fésotérodine et la solifénacine chez les patients atteints d'insuffisance rénale

La liste ci-dessus n'est pas une liste exhaustive des composés qui peuvent interagir avec le kétoconazole et entraîner des réactions potentiellement menaçantes pour le pronostic vital.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Contrôle de la fonction hépatique

Les enzymes hépatiques doivent être contrôlées chez tous les patients sous Ketoconazole HRA. En raison d'un risque de toxicité hépatique grave, un suivi étroit des patients est nécessaire (voir rubrique 4.2).

Contrôle du fonctionnement des glandes surrénales

La fonction surrénalienne doit être suivie à intervalles réguliers dans la mesure où une insuffisance surrénale peut survenir pendant le traitement dans certaines situations de déficience relative en cortisol, du fait d'une demande accrue en glucocorticoïdes (par ex. en cas de stress, chirurgie ou infection), et/ou en cas de surdosage par Ketoconazole HRA (pour les patients traités par un schéma thérapeutique « inhibition seule ») ou d'insuffisance du traitement glucocorticoïde substitutif (pour les patients sous schéma thérapeutique « inhibition-et-remplacement »). Le cortisol sérique ou plasmatique et/ou le cortisol salivaire et/ou les taux de cortisol libre urinaire seront contrôlés au minimum dans la semaine suivant l'initiation de Ketoconazole HRA et périodiquement par la suite. Lorsque les taux de cortisol libre urinaire/sérique/plasmatique sont normalisés ou proches de la cible et que la dose efficace de Ketoconazole HRA est établie, le contrôle peut être réalisé tous les 3 à 6 mois (voir rubrique 4.2 pour l'adaptation de la dose en cas d'insuffisance surrénale).

Tous les patients doivent être surveillés et informés des signes et symptômes associés à l'hypocortisolisme (par ex. faiblesse, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, perte de poids, hypotension, hyponatrémie, hyperkaliémie et/ou hypoglycémie).

Si les symptômes cliniques évoquent une insuffisance surrénale, les taux de cortisol doivent être mesurés et Ketoconazole HRA sera temporairement arrêté ou la dose réduite et, le cas échéant, un traitement de substitution par glucocorticoïde sera initié. Ketoconazole HRA peut être réintroduit par la suite, à une dose inférieure (voir rubrique 4.2).

Schéma thérapeutique « inhibition-et-remplacement »

Il faut éduquer les patients traités par schéma inhibition-et-remplacement à adapter leur dose de traitement glucocorticoïde substitutif en conditions de stress (voir rubrique 4.2). En outre, ils doivent recevoir une carte de soins d'urgence et être équipés d'une trousse de glucocorticoïde d'urgence.

Contrôle de l'intervalle QTc

Un contrôle visant à détecter tout effet sur l'intervalle QTc est conseillé. Un ECG doit être réalisé :

- Avant le début du traitement par Ketoconazole HRA
- Dans la semaine consécutive au début du traitement
- Par la suite, conformément aux indications cliniques.

En cas de co-administration d'un agent connu pour augmenter l'intervalle QTc (voir rubrique 4.5), un contrôle par ECG est recommandé.

Contraception

Les femmes doivent être informées sur les méthodes de prévention de la grossesse. Au minimum, les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace (voir rubrique 4.6).

Diminution de l'acidité gastrique

L'absorption est altérée lorsque l'acidité gastrique diminue. Des médicaments neutralisant l'acide (par ex. l'hydroxyde d'aluminium) ne doivent pas être administrés pendant au moins 2 heures suivant la prise de Ketoconazole HRA. Chez les patients avec achlorhydrie, tels que certains patients atteints du SIDA et les patients sous anti-acides (par ex. H2-antagonistes, inhibiteurs de la pompe à protons), il est conseillé d'administrer Ketoconazole HRA avec une boisson acidulée, par ex. des boissons à base de cola, jus d'orange.

Si des anti-acides sont ajoutés ou retirés, la dose de kétoconazole doit alors être adaptée à nouveau en fonction des taux de cortisol.

Interaction potentielle avec des médicaments

Ketoconazole HRA a un haut potentiel d'interactions médicamenteuses cliniquement importantes.

Ketoconazole HRA est principalement métabolisé par l'intermédiaire de CYP3A4. La co-administration d'inducteurs enzymatiques importants du CYP3A4 peut réduire la biodisponibilité de Ketoconazole HRA. Un examen des médicaments concomitants doit être réalisé lors de l'initiation du traitement par kétoconazole dans la mesure où le kétoconazole est un puissant inhibiteur du CYP3A4. La rubrique du RCP traitant des produits utilisés de manière concomitante doit être consultée quant aux recommandations concernant la co-administration avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4.

Ketoconazole HRA est un puissant inhibiteur du CYP3A4 : l'inhibition du CYP3A4 par Ketoconazole HRA peut augmenter l'exposition des patients à un certain nombre de médicaments qui sont métabolisés par l'intermédiaire de ce système enzymatique (voir rubrique 4.5).

Ketoconazole HRA est également un puissant inhibiteur de la P-glycoprotéine : l'inhibition de la P-gp par Ketoconazole HRA peut augmenter l'exposition des patients à des médicaments qui sont des substrats de la P-gp (voir rubrique 4.5).

Les substrats métabolisés par le CYP3A4 et/ou les substrats de la P-gp connus pour leur prolongation de l'intervalle QT peuvent être contre-indiqués avec Ketoconazole HRA, dans la mesure où l'association des deux peut entraîner un risque accru de tachyarythmies ventriculaires, y compris des cas de torsade de pointes, une arythmie potentiellement fatale (voir rubrique 4.3).

Utilisation avec des médicaments hépatotoxiques

La co-administration de Ketoconazole HRA et d'autres médicaments connus pour leur effet potentiellement hépatotoxique (par ex. paracétamol) n'est pas recommandée dans la mesure où l'association des deux peut entraîner un risque accru de lésions du foie.

Utilisation avec pasiréotide

La co-administration de Ketoconazole HRA et de pasiréotide n'est pas recommandée dans la mesure où l'association des deux peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT chez les patients ayant des troubles du rythme cardiaque (voir rubrique 4.5).

Coexistence de maladies inflammatoires/auto-immunes

L'exacerbation ou le développement de maladies inflammatoires/auto-immunes ont été décrits après rémission du syndrome de Cushing, y compris après un traitement par kétoconazole. Les patients atteints à la fois de syndrome de Cushing et de maladies inflammatoires/auto-immunes doivent être surveillés après la normalisation des taux de cortisol sous kétoconazole.

Alcool

Il faut conseiller aux patients de ne pas consommer d'alcool pendant le traitement (voir rubrique 4.5).

Mise en garde concernant les excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients avec de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, déficience en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose, ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Voir rubrique 4.3 Contre-indications, pour la liste des médicaments qui sont contre-indiqués pendant le traitement par Ketoconazole HRA.

Médicaments affectant l'absorption de Ketoconazole HRA

Les médicaments qui agissent sur l'acidité gastrique altèrent l'absorption de Ketoconazole HRA (voir rubrique 4.4).

Effets d'autres médicaments sur le métabolisme de Ketoconazole HRA

Ketoconazole HRA est principalement métabolisé par le cytochrome CYP3A4.

Les inducteurs enzymatiques tels que rifampicine, rifabutine, carbamazépine, isoniazide, névirapine, mitotane et phénytoïne peuvent réduire considérablement la biodisponibilité de Ketoconazole HRA. L'utilisation de Ketoconazole HRA avec de puissants inducteurs enzymatiques n'est pas recommandée.

Les puissants inhibiteurs du CYP3A4 (par ex. des antiviraux tels que ritonavir, darunavir renforcé par ritonavir et fosamprenavir renforcé par ritonavir) peuvent augmenter la biodisponibilité de Ketoconazole HRA ; ces médicaments doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont co-administrés avec Ketoconazole HRA et les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tous signes et symptômes éventuels d'insuffisance surrénale. La dose de Ketoconazole HRA doit être adaptée en conséquence.

Effets de Ketoconazole HRA sur le métabolisme des autres médicaments

- Ketoconazole HRA est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et peut inhiber le métabolisme de médicaments métabolisés par cette enzyme. Ceci peut entraîner une augmentation et/ou une prolongation de leurs effets, y compris des effets indésirables.
- Les données *in vitro* indiquent que le kétoconazole est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP1A2 et qu'il n'inhibe pas de manière significative les isoenzymes CYP2A6 et 2E1. À des concentrations cliniquement significatives, l'inhibition des isoenzymes CYP2B6, 2C9/C8, 2C19 et 2D6 par le kétoconazole ne peut pas être exclue.
- Ketoconazole HRA peut inhiber le transport des médicaments par la P-gp, ce qui peut entraîner une concentration plasmatique accrue de ces médicaments.
- Le kétoconazole inhibe la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP, pour Breast Cancer Resistance Protein) dans les études *in vitro*. Les données de l'inhibition indiquent qu'un risque

d'interaction avec des substrats de la BCRP ne peut pas être exclu au niveau systémique à des doses très élevées de kétoconazole. Toutefois, le kétoconazole peut être un inhibiteur de la BCRP au niveau intestinal à des concentrations cliniquement pertinentes. Compte tenu de l'absorption rapide du kétoconazole, l'ingestion de substrats de la BCRP doit être différée de 2 heures après la prise de kétoconazole.

Tableau 1 Interactions et recommandations pour la co-administration.

Les interactions entre le kétoconazole et d'autres médicaments sont récapitulées dans le tableau ci-dessous (l'augmentation est indiquée par « ↑ », la diminution par « ↓ » et pas de changement par « ↔ »). Les taux d'interaction mentionnés ci-dessous ne sont pas des valeurs absolues et peuvent dépendre de la dose de kétoconazole administrée, c'est-à-dire que de nombreux résultats sont rapportés suite à une dose de 200 mg de kétoconazole et on peut s'attendre à une interaction plus forte à une dose plus élevée et/ou un intervalle plus court entre les doses. La liste suivante n'est pas une liste exhaustive des interactions entre le kétoconazole et d'autres médicaments.

Médicament par domaine thérapeutique	Effet attendu sur les taux médicamenteux	Recommandation en matière de co-administration
<i>Opioïde analgésique</i>		
Méthadone	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de la méthadone	Contre-indication due au risque accru d'événements cardiovasculaires graves, y compris la prolongation QT et torsade de pointes ou dépression respiratoire ou du SNC (voir rubrique 4.3).
Buprénorphine par voie IV et sublinguale	Buprénorphine : ASC : ↑ 1,5 fois supérieure Cmax : ↑ 1,7 fois supérieure	Contrôle minutieux. La dose de buprénorphine doit être adaptée.
Alfentanil, fentanyl	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de l'alfentanil et du fentanyl	Un contrôle minutieux des effets indésirables (dépression respiratoire, sédation) est recommandé. Il peut s'avérer nécessaire de diminuer la dose d'alfentanil et de fentanyl.
Oxycodone	Une ↑ des concentrations plasmatiques d'oxycodone a été observée	Contrôle minutieux. La dose d'oxycodone peut être adaptée.
<i>Anti-arythmiques</i>		
Disopyramide Quinidine	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de la disopyramide et de la quinidine	Contre-indication due au risque d'événements cardiovasculaires graves, y compris la prolongation QT (voir rubrique 4.3).
Dronédarone	Des doses répétées de 200 mg de kétoconazole quotidiennement ont entraîné une augmentation 17 fois supérieure de l'exposition à la dronédarone.	
Digoxine	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de la digoxine	Un contrôle minutieux des taux de digoxine est recommandé.
<i>Anticoagulants et antiplaquettaires</i>		
Rivaroxaban	Rivaroxaban : ASC : ↑ 2,6 fois supérieure Cmax : ↑ 1,7 fois supérieure	Non recommandé en raison du risque d'augmentation des saignements.
Cilostazol	Cilostazol : ASC : ↑ 2,2 fois supérieure	Contrôle minutieux. Une dose de cilostazol de 50 mg

Médicament par domaine thérapeutique	Effet attendu sur les taux médicamenteux	Recommandation en matière de co-administration
	L'activité pharmacologique globale du cilostazol augmente de 35% lorsqu'il est co-administré avec le kétoconazole.	deux fois par jour est recommandée en association avec Ketoconazole HRA.
Warfarine et autres médicaments similaires à la coumarine	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de warfarine	Contrôle minutieux. Rapport international normalisé (INR, pour international normalised ratio) ; contrôle recommandé.
Dabigatran	Dabigatran : ASC: ↑ 2,6 fois supérieure Cmax : ↑ 2,5 fois supérieure.	Contre-indication due à un risque accru de saignements (voir rubrique 4.3).
Apixaban	Apixaban ASC : ↑ 2 fois supérieure Cmax : ↑ 1,6 fois supérieure	Non recommandé à cause de l'augmentation du risque d'hémorragie
Anticonvulsifs		
Carbamazépine Phénytoïne	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de la carbamazépine et de la phénytoïne Potentielle ↓ des concentrations plasmatiques attendue (Induction de l'enzyme CYP3A)	Non recommandé. (Voir également « Effets d'autres médicaments sur le métabolisme de Ketoconazole HRA »).
Antidiabétiques		
Répaglinide	Répaglinide : ASC : ↑ 1,2 fois supérieure Cmax : ↑ 1,2 fois supérieure	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de répaglinide peut s'avérer nécessaire.
Saxagliptine	Saxagliptine : ASC : ↑ 2,5 fois supérieure Cmax : ↑ 1,6 fois supérieure Associée à une diminution des valeurs correspondantes pour le métabolite actif	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de saxagliptine peut s'avérer nécessaire.
Tolbutamide	Tolbutamide : ASC : ↑ 1,7 fois supérieure	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose du tolbutamide peut s'avérer nécessaire.
Anti-infectieux		
Rifabutine Rifampicine Isoniazid	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de rifabutine. Potentielle ↓ des concentrations plasmatiques de kétoconazole attendue. (Induction de l'enzyme CYP3A)	Non recommandé. (Voir également « Effets des autres médicaments sur le métabolisme de Ketoconazole HRA »)
Télithromycine Clarithromycine	Télithromycine ASC : ↑ 2 fois supérieure Cmax : ↑ 1,5 fois supérieure Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de clarithromycine	Non recommandé. Contre-indication chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère en raison d'un risque de prolongation QT et d'effets hépatiques indésirables graves (voir rubrique 4.3)
Praziquantel	Une ↑ des concentrations plasmatiques de praziquantel a été observée	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de praziquantel peut s'avérer nécessaire.
Médicaments anti-céphalée		
Alcaloïdes de l'ergot de seigle comme la	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques d'alcaloïdes de l'ergot de	Contre-indication en raison d'un risque accru d'ergotisme et d'autres

Médicament par domaine thérapeutique	Effet attendu sur les taux médicamenteux	Recommandation en matière de co-administration
dihydroergotamine, l'ergométrine (ergonovine), l'ergotamine et la méthylergométrine (méthylergonovine)	seigle	effets indésirables vasospastiques graves (voir rubrique 4.3).
Élétriptan	Élétriptan : ASC : ↑ 5,9 fois supérieure Cmax : ↑ 2,7 fois supérieure	Non recommandé.
Antinéoplasiques		
Sunitinib Dasatinib Lapatinib Nilotinib Erlotinib Dabrafénib Cabozantinib	Sunitinib : ASC : ↑ 1,5 fois supérieure Cmax : ↑ 1,5 fois supérieure Lapatinib : ASC : ↑ 3,6 fois supérieure Nilotinib : ASC : ↑ 3,0 fois supérieure Erlotinib : ASC : ↑ 1,9 fois supérieure Cmax : ↑ 1,7 fois supérieure Dasatinib Une ↑ des concentrations plasmatiques de Dasatinib a été observée Dabrafénib ASC : ↑ 1,7 fois supérieure Cmax : ↑ 1,3 fois supérieure Cabozantinib ASC : ↑ 1,4 fois supérieure Cmax : ↔	Non recommandé en raison du risque d'augmentation de l'exposition à ces médicaments et d'une prolongation QT.
Ibrutinib	Ibrutinib : ASC : ↑ 24 fois supérieure Cmax : ↑ 29 fois supérieure	Non recommandé en raison du risque d'augmentation de la toxicité liée à l'ibrutinib.
Crizotinib	Crizotinib ASC : ↑ 3;2 fois supérieure Cmax : ↑ 1;4 fois supérieure	Non recommandé en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et d'effets secondaires hépatiques graves. Surveillance de l'allongement de l'intervalle QT en cas d'utilisation concomitante.
Irinotecan	Irinotecan : ASC : ↑ 2,1 fois supérieure	Contre-indication en raison d'une altération du métabolisme de ce médicament (voir rubrique 4.3).
Bortézomib Busulfan Docétaxel Imatinib Cabazitaxel	Bortézomib : ASC : ↑ 1,4 fois supérieure Imatinib : ASC : ↑ 1,4 fois supérieure Cmax : ↑ 1,3 fois supérieure Une ↑ des concentrations plasmatiques de docétaxel a été observée Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de busulfan Cabazitaxel	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de chacun des médicaments peut s'avérer nécessaire.

Médicament par domaine thérapeutique	Effet attendu sur les taux médicamenteux	Recommandation en matière de co-administration
	ASC : ↑ 1,3 fois supérieure	
Paclitaxel	Paclitaxel : Aucun changement de la concentration plasmatique n'a été observé avec le concentré de paclitaxel. Aucune étude n'a été réalisée avec les nanoparticules liées à l'albumine.	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de paclitaxel peut s'avérer nécessaire.
Vincristine, vinblastine (vinca-alcaloïdes)	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques des vinca- alcaloïdes	Contrôle minutieux car elles peuvent causer une survenue précoce et/ou une gravité accrue des effets indésirables.
<i>Antipsychotiques, anxiolytiques et hypnotiques</i>		
Triazolam Alprazolam Midazolam oral	ASC : une ↑ a été observée Cmax : ↑ a été observée	Contre-indication en raison du risque de sédation prolongée ou accrue et de dépression respiratoire (voir rubrique 4.3).
Midazolam IV	Midazolam : ASC : ↑ 1,6 fois supérieure	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de Midazolam IV peut s'avérer nécessaire.
Lurasidone	Lurasidone : ASC : ↑ 9 fois supérieure Cmax : ↑ 6 fois supérieure	Contre-indication en raison du risque accru d'effets indésirables (voir rubrique 4.3).
Pimozide	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de pimozide.	Contre-indication en raison du risque d'effets cardiovasculaires graves, y compris d'une prolongation QT (voir rubrique 4.3).
Buspirone	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de buspirone	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de buspirone peut s'avérer nécessaire.
Aripiprazole	Aripiprazole ASC : ↑ 1,6 fois supérieure Cmax : ↑ 1,4 fois supérieure	Contrôle minutieux. La dose d'aripiprazole doit être diminuée de moitié environ par rapport à la dose prescrite.
Halopéridol	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques d'halopéridol.	Non recommandé en raison du risque de prolongation QT et de symptômes extrapyramidaux. Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose d'halopéridol.
Sertindole	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de sertindole.	Contre-indication en raison du risque de prolongation QT (voir rubrique 4.3).
Réboxétine	Réboxétine ASC : ↑ 1,5 fois supérieure des deux énantiomères	Non recommandé en raison de la marge thérapeutique étroite de la réboxétine.
Quétiapine	Quétiapine ASC : ↑ 6,2 fois supérieure Cmax : ↑ 3,4 fois supérieure	Contre-indication car la toxicité liée à la quétiapine pourrait augmenter (voir rubrique 4.3).
Rispéridone	Potentielle ↑ de l'ASC de la rispéridone :	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de rispéridone peut s'avérer nécessaire.

Médicament par domaine thérapeutique	Effet attendu sur les taux médicamenteux	Recommandation en matière de co-administration
Produits antiviraux		
Maraviroc	Maraviroc : ASC : ↑ 5 fois supérieure Cmax : ↑ 3,4 fois supérieure	Contrôle minutieux. La dose de maraviroc doit être réduite à 150 mg deux fois par jour.
Saquinavir (saquinavir/ritonavir 1000/100 mg bid)	Saquinavir : ASC : ↔ Cmax : ↔ Kétoconazole ASC : ↑ 2,7 fois supérieure Cmax : ↑ 1,5 fois supérieure (Inhibition de l'enzyme CYP3A4 par ritonavir)	Contre-indication en raison du risque de prolongation QT (voir rubrique 4.3).
Indinavir	Indinavir (600 mg TID) : ASC = 0,8 fois supérieure Cmin : ↑ 1,3 fois supérieure (Concerne l'indinavir 800 mg TID seul)	Contrôle minutieux. Il faut envisager de réduire la dose d'indinavir à 600 mg toutes les 8 heures.
Névirapine	Kétoconazole : ASC : ↓ 0,28 fois supérieure Cmax : ↓ 0,56 fois supérieure Névirapine : taux plasmatiques : ↑ 1,15 à 1,28 fois supérieure par rapport aux contrôles historiques (Induction de l'enzyme CYP3A)	Non recommandé
Ritonavir	Kétoconazole : ASC : ↑ 3,4 fois supérieure Cmax : ↑ 1,6 fois supérieure (Inhibition de l'enzyme CYP3A4)	Une réduction de la dose de kétoconazole doit être envisagée quand co-administré avec ritonavir en tant qu'antiviral ou stimulant pharmacocinétique (voir également « Effets d'autres médicaments sur le métabolisme de Ketoconazole HRA »).
Paritaprévir/ombitasvir (ritonavir)	Paritaprévir : ASC : ↑ 2,2 fois supérieure Cmax : ↑ 1,7 fois supérieure Ombitasvir : ASC : ↑ 1,3 fois supérieure Cmax : ↔ Kétoconazole : ASC : ↑ 2,1 fois supérieure Cmax : ↑ 1,1 fois supérieure t _{1/2} : ↑ 4 fois supérieure	Contre-indication en raison du risque accru d'effets secondaires (voir rubrique 4.3).
Bêtabloquants		
Nadolol	Une ↑ des concentrations plasmatiques de nadolol a été observée	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de nadolol peut s'avérer nécessaire.
Inhibiteurs des canaux calciques		
Féلودipine	ASC : une ↑ a été observée	Contre-indication en raison d'un

Médicament par domaine thérapeutique	Effet attendu sur les taux médicamenteux	Recommandation en matière de co-administration
Nisoldipine	Cmax : une ↑ a été observée	risque accru d'œdème et d'insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.3).
Autres dihydropyridines Vérapamil	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de ces médicaments.	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose des dihydropyridines et de vérapamil peut s'avérer nécessaire.
Médicaments cardiovasculaires, divers autres médicaments		
Ranolazine	Ranolazine : ASC : ↑ 3,0 à 3,9 fois supérieure	Contre-indication en raison du risque d'événements cardiovasculaires graves, y compris la prolongation QT (voir rubrique 4.3).
Aliskirène	Aliskirène : ASC : ↑ 1,8 fois supérieure	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose d'aliskirène peut s'avérer nécessaire.
Bosentan	Bosentan : ASC : ↑ 2 fois supérieure Cmax : ↑ 2 fois supérieure	Non recommandé en raison de la toxicité hépatique potentielle (voir rubrique 4.3).
Diurétiques		
Éplérénone	Éplérénone : ASC : ↑ 5,5 fois supérieure	Contre-indication en raison du risque accru d'hyperkaliémie et d'hypotension (voir rubrique 4.3).
Médicaments gastro-intestinaux		
Aprépitant	Aprépitant : ASC : ↑ 5 fois supérieure	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose d'aprépitant peut s'avérer nécessaire.
Dompéridone	Dompéridone : ASC : ↑ 3,0 fois supérieure Cmax : ↑ 3,0 fois supérieure	Non recommandé en raison du risque accru de prolongation QT.
Naloxegol	Naloxegol ASC : ↑ 12,9 fois supérieure Cmax : ↑ 9,6 fois supérieure	Non recommandé
Immunosuppresseurs		
Évérolimus Sirolimus (rapamycine)	Évérolimus ASC : ↑ 15,3 fois supérieure Cmax : ↑ 4,1 fois supérieure Sirolimus (rapamycine) : ASC : ↑ 10,9 fois supérieure Cmax : ↑ 4,4 fois supérieure	Contre-indication en raison de la forte augmentation des concentrations de ces médicaments (voir rubrique 4.3).
Temsirolimus Tacrolimus Ciclosporine Budésonide Ciclésone	Temsirolimus : ASC : ↔ Cmax : ↔ Métabolite actif du ciclésone : ASC : ↑ 3.5 fois supérieure Reste des médicaments Une ↑ des concentrations plasmatiques de ces médicaments a été observée	Non recommandé sauf si nécessaire. Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de ces médicaments peut s'avérer nécessaire.
Dexaméthasone,	Potentielle ↑ des concentrations	Contrôle minutieux.

Médicament par domaine thérapeutique	Effet attendu sur les taux plasmatiques de ces médicaments	Recommandation en matière de co-administration
fluticasone, méthylprednisolone	plasmatiques de ces médicaments	L'adaptation de la dose de ces médicaments peut s'avérer nécessaire.
Médicaments hypolipémiants		
Lovastatine, simvastatine, atorvastatine*	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de ces médicaments.	Contre-indication en raison d'un risque accru de la toxicité musculo-squelettique, y compris la rhabdomyolyse (voir rubrique 4.3).
Médicaments des voies respiratoires		
Salmétérol	Salmétérol ASC : ↑ 15 fois supérieure Cmax : ↑ 1,4 fois supérieure	Non recommandé en raison d'un risque accru de prolongation QT.
Médicaments urologiques		
Fésotérodine Toltérodine Solifénacine	Métabolite actif de la fésotérodine : ASC : ↑ 2,3 fois supérieure Cmax : ↑ 2,0 fois supérieure Solifénacine ASC : ↑ 3,0 fois supérieure Une ↑ des concentrations plasmatiques de toltérodine a été observée	Non recommandé en raison d'un risque accru de prolongation QT. La fésotérodine et la solifénacine sont contre-indiquées chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.3).
Inhibiteurs de la phosphodiésterase (PDE5)		
Sildénafil Tadalafil Vardénafil	Tadalafil : ASC : ↑ 4 fois supérieure Cmax : ↑ 1,2 fois supérieure Vardénafil ASC : ↑ 10 fois supérieure Cmax : ↑ 4 fois supérieure Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de sildénafil	Non recommandé en raison du risque accru d'effets indésirables. Le vardénafil est contre-indiqué chez les hommes de plus de 75 ans (voir rubrique 4.3).
Autres		
Colchicine	Une ↑ des concentrations plasmatiques de colchicine a été observée	Non recommandé en raison d'un risque accru de la toxicité liée à la colchicine. Contre-indication chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.3).
Tolvaptan	Une ↑ des concentrations plasmatiques de tolvaptan a été observée	Contre-indication en raison d'une augmentation des concentrations plasmatiques (voir rubrique 4.3).
Cinacalcet	Cinacalcet ASC : ↑ 2 fois supérieure Cmax : ↑ 2 fois supérieure	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de cinacalcet peut s'avérer nécessaire.

Médicament par domaine thérapeutique	Effet attendu sur les taux médicamenteux	Recommandation en matière de co-administration
Ébastine	Une ↑ des concentrations plasmatiques d'ébastine a été observée	Non recommandé en raison d'un risque accru de prolongation QT.
Mizolastine Halofantrine	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de ces médicaments.	Contre-indication en raison du risque d'effets cardiovasculaires graves, y compris la prolongation de QT (voir rubrique 4.3).

* La rosuvastatine n'est pas un substrat du CYP 3A4. Ketoconazole HRA n'a produit aucun changement de la pharmacocinétique de la rosuvastatine ; il est donc peu probable que la co-administration de Ketoconazole HRA et de rosuvastatine augmente le risque de toxicité de la rosuvastatine. D'autres statines qui ne sont pas des substrats du CYP3A4 (pravastatine et fluvastatine) peuvent être co-administrées avec Ketoconazole HRA.

Autres interactions

Des cas exceptionnels de réactions semblables à celles du disulfirame ont été rapportés lorsque le kétoconazole était co-administré avec de l'alcool, réactions caractérisées par des bouffées de chaleur, une éruption cutanée, un œdème périphérique, des nausées et des céphalées. Tous ces symptômes ont totalement disparu en quelques heures.

La co-administration du kétoconazole et de pasiréotide n'est pas recommandée dans la mesure où l'association des deux médicaments peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT chez les patients atteints de troubles du rythme cardiaque connus.

Il n'y a aucune preuve d'interaction entre Ketoconazole HRA et les autres inhibiteurs de la stéroïdogenèse (par exemple métyrapone).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données cliniques concernant l'utilisation de Ketoconazole HRA chez la femme enceinte sont insuffisantes. Des données précliniques montrent que Ketoconazole HRA traverse le placenta et est tératogène. Ketoconazole HRA est contre-indiqué pendant la grossesse et il ne doit pas être utilisé chez les femmes capables de procréer qui n'utilisent pas de méthode efficace de contraception (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Étant donné que le kétoconazole est excrété dans le lait maternel, les mères sous traitement ne doivent pas allaiter leur bébé pendant leur traitement par Ketoconazole HRA (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Des études chez des animaux ont démontré des effets sur les paramètres reproducteurs des mâles et des femelles (voir rubrique 5.3).

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

Aucune étude spécifique n'a été réalisée pour évaluer l'effet du kétoconazole quant à l'aptitude à conduire des véhicules ou utiliser des machines. Il faut avertir les patients du risque potentiel d'étourdissements et de somnolence (voir rubrique 4.8) et leur conseiller de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines si ces symptômes apparaissent.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'insuffisance surrénale, les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, la diarrhée, le prurit, les éruptions cutanées et l'augmentation des enzymes hépatiques.

L'effet indésirable le plus sévère est l'hépatotoxicité, essentiellement sous forme de toxicité hépatocellulaire aiguë, mais qui peut également entraîner une maladie cholestatique ou une toxicité de type mixte. L'ASAT, l'ALAT, gamma GT, la bilirubine et la phosphatase alcaline doivent être contrôlées à intervalles fréquents lors du traitement (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité de Ketoconazole HRA a été évaluée en se basant sur les articles publiés et sur l'utilisation du kétoconazole comme traitement antifongique.

Les effets indésirables énumérés ci-après dans le tableau 2 sont classés par classes de systèmes d'organes. Les groupes de fréquence sont définis conformément à la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$) et fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Dans chacun des groupes de fréquence, les effets indésirables sont présentés selon un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Incidence des effets indésirables et des anomalies biologiques marquées, rapportés dans la littérature chez des patients adultes et adolescents

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Peu fréquent	Thrombocytopénie
<i>Affections du système immunitaire</i>	Peu fréquent	Troubles allergiques, y compris un choc anaphylactique, une réaction anaphylactoïde et une réaction anaphylactique et angio-œdème
<i>Affections endocriniennes</i>	Fréquent	Insuffisance surrénale
<i>Affections psychiatriques</i>	Indéterminé	Insomnie, nervosité
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Indéterminé	Intolérance à l'alcool, anorexie, augmentation de l'appétit
<i>Affections du système nerveux</i>	Peu fréquent Indéterminé	Céphalées, vertiges, somnolence Pression intracrânienne accrue (œdème papillaire, fontanelle bombée), paresthésie
<i>Affections oculaires</i>	Indéterminé	Photophobie
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>	Indéterminé	Épistaxis
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Fréquent Indéterminé	Nausées, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée. Dyspepsie, flatulence, décoloration de la langue, bouche sèche, dysgueusie
<i>Affections hépatobiliaires</i>	Très fréquent	Examens de la fonction hépatique anormaux

	Rare	Hépatotoxicité grave, y compris jaunisse, hépatite, nécrose hépatique, cirrhose hépatique, insuffisance hépatique y compris des cas nécessitant une greffe ou entraînant la mort. (Voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi)
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquent	Prurit, éruption cutanée
	Peu fréquent	Urticaire, alopecie
	Indéterminé	Photosensibilité, érythème multiforme, dermatite, érythème, xérodémie
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Indéterminé	Myalgie, arthralgie
<i>Affections des organes de reproduction et du sein</i>	Indéterminé	Troubles menstruels, azoospermie, dysfonctionnement érectile, gynécomastie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Peu fréquent	Asthénie
	Très rare	Pyrexie
	Indéterminé	Cedème périphérique, malaise, bouffées de chaleur
<i>Investigations</i>	Très fréquent Peu fréquent Indéterminé	Augmentation des enzymes hépatiques Diminution plaquettaire Diminution temporaire des concentrations de testostérone

Description des effets indésirables sélectionnés

Hépatotoxicité

La toxicité hépatique grave due au traitement par kétoconazole est rare (1/15000). Des lésions hépatocellulaires aiguës ont principalement été observées, tout comme les lésions cholestatiques ou une toxicité de type mixte. Des cas fatals ont été rapportés particulièrement lorsque le traitement est poursuivi en dépit de l'élévation enzymatique du foie. Des augmentations des enzymes hépatiques ($\leq 5N$ et $> 5N$) ont été observées chez ~13,5% et ~2,5% des patients, se produisant respectivement au cours des six premiers mois du traitement. Les taux d'enzymes hépatiques sont redevenus normaux en 2 à 12 semaines après une diminution de la dose ou un arrêt du kétoconazole. L'hépatotoxicité ne semble pas être dose-dépendante. Tous les facteurs potentiels associés à l'hépatotoxicité et les taux anormaux d'enzymes hépatiques détectés avant l'initiation de Ketoconazole HRA doivent être pris en compte avant d'envisager un traitement par Ketoconazole HRA. Ketoconazole HRA ne doit pas être administré lorsque les enzymes hépatiques sont plus élevés que 2 fois la limite normale supérieure ou en association avec d'autres médicaments hépatotoxiques. Le contrôle des enzymes hépatiques doit être réalisé une fois par semaine pendant le premier mois du traitement, puis une fois par mois pendant 6 mois. Si une augmentation des enzymes hépatiques est détectée et qu'elle est inférieure à 3 fois la limite normale supérieure, un contrôle plus étroit de la fonction hépatique sera réalisé et la dose quotidienne sera diminuée d'au moins 200 mg. Si une augmentation des taux enzymatiques du foie est supérieure à 3 fois la limite normale supérieure, Ketoconazole HRA doit être arrêté immédiatement et ne sera pas réintroduit en raison du risque de toxicité hépatique grave.

Insuffisance surrénale

Une insuffisance surrénale peut survenir chez les patients sous kétoconazole sans substitution corticostéroïde (schéma bloc-seul) ou si la thérapie de remplacement des glucocorticoïdes est insuffisante (pour les patients traités par schéma bloc-et-remplacement). Contrôler et expliquer aux patients les signes et les symptômes associés à l'hypocortisolisme (par ex. faiblesse, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, hypotension,

hyperkaliémie, hyponatrémie, hyperkaliémie ou hypoglycémie). L'insuffisance surrénale peut être détectée par des bilans cliniques périodiques et par le contrôle des taux plasmatique/sérique ou salivaire du cortisol. En cas d'insuffisance surrénale, le traitement par Ketoconazole HRA sera temporairement suspendu ou la dose réduite et, si nécessaire, complété par une corticothérapie de substitution.

Population pédiatrique

La fréquence d'hépatotoxicité pourrait être plus élevée chez les adolescents que chez les adultes. Dans la littérature, parmi 24 patients pédiatriques traités par kétoconazole, deux d'entre eux ont développé une hépatotoxicité sévère. Une adolescente de 14 ans, qui avait été traitée pour la maladie de Cushing par kétoconazole 200 mg deux fois par jour, a présenté, un mois plus tard, une jaunisse, une anorexie avec fièvre, des nausées et des vomissements. Le kétoconazole a été interrompu mais son état s'est rapidement détérioré et elle est décédée. Une adolescente de 17 ans a été traitée par kétoconazole à raison de 1200 mg/jour pour un carcinome surrénalien avec métastases hépatiques et a démontré des examens modifiés de la fonction hépatique après 22 jours. Après l'arrêt du kétoconazole, les enzymes hépatiques sont retournées à leur taux normal en 3 semaines (voir rubrique 5.1).

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 – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu du Ketoconazole HRA. La dose maximale qui a été utilisée pour le traitement des syndromes de Cushing est de 1600 mg/jour.

Dans l'éventualité d'un surdosage accidentel, le traitement consiste en mesures de soutien. Dans la première heure consécutive à l'ingestion, un lavage gastrique peut être fait. Du charbon actif peut être donné si cela semble approprié.

Dans l'éventualité de signes indicateurs d'une insuffisance surrénale, outre les mesures générales visant à éliminer le médicament et réduire son absorption, une dose de 100 mg d'hydrocortisone doit être administrée immédiatement, conjointement à des perfusions de solutions salines et de glucose. Une surveillance étroite sera nécessaire : la pression artérielle et l'équilibre hydroélectrolyte seront contrôlés pendant quelques jours.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Dérivés imidazolés. Code ATC : J02AB02

Mécanisme d'action

Le kétoconazole est un inhibiteur de la stéroïdogénèse. Le kétoconazole est un dérivé de l'imidazole qui est un puissant inhibiteur de la synthèse du cortisol résultant de sa capacité à inhiber plusieurs enzymes cytochromes P450 dans les glandes surrénales. Le kétoconazole inhibe principalement l'activité de l'hydroxylase-17 α , mais il inhibe également les étapes de la 11-hydroxylation et, à des doses plus élevées, l'enzyme de clivage de la chaîne latérale de cholestérol. Le kétoconazole est donc un inhibiteur de la synthèse du cortisol et de l'aldostérone. Le kétoconazole est également un puissant inhibiteur de la synthèse des androgènes, inhibant l'activité de la lyase C17-20 dans les glandes surrénales et également dans les cellules Leydig.

À part l'effet bloquant des glandes surrénales, le kétoconazole peut également avoir des effets directs sur les cellules tumorales corticotropes chez les patients atteints de la maladie de Cushing.

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité du kétoconazole dans le traitement du syndrome de Cushing, toutes causes confondues, ont été décrites par le biais de plusieurs études rétrospectives publiées, d'examens de dossiers et d'études de cas. Le contrôle des taux de cortisol, sérique/plasmatique ou urinaire, a été utilisé pour évaluer

l'efficacité du traitement en même temps que l'évaluation des symptômes cliniques du syndrome de Cushing. Plus de 800 patients ont été traités par kétoconazole sur une durée et selon des modalités de traitement variables. Environ 200 patients ont été traités pendant plus de 6 mois et certains d'entre eux ont été traités pendant plusieurs années.

Les taux de cortisol libre urinaire (CLU) ont été rapidement normalisés chez environ 50% des patients sous kétoconazole. Les taux de réponse variaient entre 43 et 80% selon les études et les critères pour définir une réponse. Environ 75% des patients ont atteint une diminution de plus de 50% des taux de CLU sous kétoconazole par rapport aux taux prétraitement.

Association de traitements

Le kétoconazole a été utilisé à la fois en monothérapie et en association avec d'autres médicaments, principalement avec la métyrapone, chez des patients atteints d'une maladie plus sévère, n'ayant pas totalement répondu à un seul médicament ou nécessitant une diminution de la dose d'au moins un des médicaments pour améliorer la tolérance. Le kétoconazole a également été utilisé avec d'autres traitements, tels que la chirurgie et la radiation de l'hypophyse. Dans l'ensemble, le kétoconazole s'est avéré être un médicament efficace pour normaliser les taux de cortisol, toutes causes du syndrome de Cushing confondues et, si toléré, le traitement par kétoconazole peut être poursuivi pendant longtemps.

Phénomène d'échappement

Chez environ 10 à 15% des patients traités par kétoconazole, on a observé un « phénomène d'échappement » qui renforce le besoin d'un suivi clinique et biochimique à long terme de ces patients. Si ce type de phénomène se manifeste, il se peut qu'une autre dose plus élevée soit nécessaire afin de maintenir les taux de cortisol dans les limites normales.

Utilisation dans la maladie de Cushing

Les données de 535 patients atteints de la maladie de Cushing et traités par kétoconazole, ainsi que 13 études de cas individuels, sont disponibles dans la littérature. Dans une étude rétrospective conduite dans plusieurs centres français, 200 patients atteints de la maladie de Cushing ont été suivis entre 1995 et 2012. Lors de la dernière consultation, 78 patients (49,3%) ont été contrôlés, 37 patients (23,4%) ont eu un contrôle partiel avec au moins 50% de diminution du CLU (sans normalisation) et 43 patients (27,2%) ont présenté des taux de CLU inchangés. Lors du dernier suivi, les signes cliniques s'étaient améliorés chez 74/134 patients (55,2%), l'hypertension chez 36/90 patients (40%), l'hypokaliémie chez 10/26 patients (38,4%) et le diabète sucré chez 23/39 patients (59%).

Utilisation dans le syndrome ectopique de l'ACTH (hormone adénocorticotrope)

Les données de 91 patients atteints du syndrome ectopique de l'ACTH et traités par kétoconazole ont été examinées ainsi que les études de 18 cas individuels. Dans une étude canadienne, parmi les 12 patients évaluables (sur 15), 10 ont montré une diminution des taux de cortisol libre urinaire mais seulement cinq ont présenté une guérison totale avec des doses de kétoconazole de 400 à 1200 mg/jour. L'amélioration clinique de l'hypokaliémie, de l'alcalose métabolique, du diabète sucré et de l'hypertension s'est produite même en l'absence de réponse hormonale complète.

Utilisation dans le syndrome de Cushing indépendant de l'ACTH

Les données de 17 patients avec tumeurs surrenaliennes et de 2 patients avec hyperplasie nodulaire surrenalienne primaire traités par kétoconazole, sont disponibles dans la littérature ainsi que les études de 17 cas individuels de patients présentant des tumeurs bénignes ou malignes ou une hyperplasie nodulaire surrenalienne et 2 cas pédiatriques du syndrome de McCune Albright. Une amélioration des symptômes cliniques a été observée chez la plupart des patients après l'initiation du traitement. Cependant, chez les patients atteints d'un carcinome cortico surrenalien, l'amélioration de l'hypercortisolisme sous kétoconazole était limitée dans certains cas.

Population pédiatrique

Les données de 24 patients pédiatriques atteints du syndrome de Cushing endogène, traités par kétoconazole sont disponibles dans la littérature ; 16 de ces patients avaient plus de 12 ans et 8 moins de 12 ans.

Le traitement par kétoconazole chez les patients pédiatriques a permis une normalisation des taux de cortisol libre urinaire et une amélioration clinique, y compris le recouvrement du taux de croissance et de la fonction gonadique, la normalisation de la pression sanguine, des caractéristiques du syndrome de Cushing et de la perte de poids, dans la plupart des cas. Les doses utilisées chez les adolescents de plus de 12 ans étaient analogues à celles utilisées chez les adultes atteints du syndrome de Cushing endogène.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le kétoconazole est un faible agent dibasique et il a donc besoin d'acidité pour sa dissolution et son absorption. Des concentrations plasmatiques maximales moyennes d'environ 3,5 µg/ml sont atteintes en 1 ou 2 heures, suite à l'administration d'une seule dose de 200 mg prise pendant un repas.

La C_{max} et l'AUC augmentent plus que proportionnellement avec la dose. À l'état d'équilibre, des concentrations maximales moyennes de 1,7 µg/ml à 15,6 µg/ml ont été rapportées pour des doses quotidiennes totales de 200 mg à 1200 mg.

Distribution

In vitro, le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 99% principalement à la fraction d'albumine. Le kétoconazole est largement distribué dans les tissus ; toutefois, seule une proportion négligeable de kétoconazole atteint le liquide céphalorachidien.

Biotransformation

Le kétoconazole est amplement métabolisé en un grand nombre de métabolites inactifs. Des études *in vitro* ont démontré que le CYP3A4 était l'enzyme principale impliquée dans le métabolisme du kétoconazole.

Les principales voies métaboliques identifiées sont l'oxydation et la dégradation de l'imidazole et les cycles de pipérazine, la O-désalkylation oxydative et l'hydroxylation aromatique.

Le kétoconazole est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp. Il n'a pas été démontré que le kétoconazole induisait son propre métabolisme.

Élimination

L'élimination du plasma est biphasique et a une demi-vie de 2 heures pendant les 10 premières heures et de 8 heures par la suite. La demi-vie du kétoconazole augmente en fonction de la dose et de la durée du traitement. À des doses > 400 mg/jour, des demi-vies de 3 à 10 heures ont été rapportées. Environ 13% de la dose est excrétée dans les urines, dont 2 à 4% sous forme de médicament inchangé. La principale voie d'excrétion est par la bile dans le tractus intestinal.

Population spéciale

Pédiatrie

En se basant sur des données limitées, les paramètres pharmacocinétiques (AUC, C_{max} et demi-vie) du kétoconazole pour des doses de 5 à 10 mg/kg/jour, correspondant approximativement à des doses quotidiennes de 200 à 800 mg, sont similaires en pédiatrie et dans la population adulte.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique du kétoconazole n'est pas significativement différente chez les patients atteints d'insuffisance rénale par rapport aux sujets en bonne santé.

Patients âgés

Aucune évaluation officielle de l'effet de l'âge sur la pharmacocinétique de Ketoconazole HRA n'a été réalisée. Il n'y a pas de données qui semblent indiquer un besoin d'adaptation spécifique de la dose dans cette population.

Les données *in vitro* indiquent que le kétoconazole est un inhibiteur puissant des transporteurs OATP1B1, OATP1B3, OAT3, OCT1 et OCT2, et dans une moindre mesure des transporteurs OAT1 et BSEP. L'inhibition de ces différents transporteurs à des concentrations cliniquement significatives de kétoconazole ne peut pas être exclue.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le profil toxicologique du kétoconazole a été établi à partir d'études à long terme menées sur des rats et des chiens.

Une fragilité des os et des jambes cassées ont été rapportées chez le rat mais n'ont pas été observées chez d'autres espèces.

Conformément à l'action pharmacologique du kétoconazole, des effets ont été observés sur les surrénales et les gonades du rat et du chien.

Des concentrations élevées d'enzymes hépatiques et des changements histologiques dans le foie, consistant en accumulation dose-dépendante de lipofuscine dans les hépatocytes, ont été rapportés chez le rat et chez le chien après une administration répétée de kétoconazole.

Des études électrophysiologiques ont démontré que le kétoconazole inhibe le composant rapidement actif du courant potassique à rectification retardée du cœur, prolonge la durée potentielle de l'action et peut prolonger l'intervalle QT. Toutefois, aucune modification de l'ECG n'a été enregistrée chez le chien à des doses quotidiennes maximales de 40 mg/kg administrées pendant 12 mois.

Le kétoconazole n'était pas génotoxique *in vitro* et *in vivo*. Toutefois, le potentiel génotoxique n'a pas été correctement déterminé pour le schéma posologique proposé dans le traitement du syndrome de Cushing endogène. Le kétoconazole n'est pas carcinogène.

Dans des études de reproduction, le kétoconazole a altéré la fertilité chez le mâle et la femelle. Des doses de 25 mg/kg et plus, chez le rat et le chien mâles, ont produit des anomalies des spermatozoïdes et ont réduit la fertilité chez le rat. Le kétoconazole à des doses maximales de 40 mg/kg n'a eu aucun effet sur la fertilité de la femelle du rat, tandis que des doses de 75 mg/kg et plus ont diminué le taux de grossesse et le nombre de sites d'implantation. Le kétoconazole à des doses de 80 et de 160 mg/kg a inhibé l'ovulation chez le rat immature. Le kétoconazole, à des doses de 40 mg/kg/jour et plus, a mis en évidence une embryotoxicité et une tératogénicité chez le rat et le lapin. Les effets tératogènes observés étaient principalement des anomalies squelettiques, y compris fente palatine, brachydactylie, ectrodactylie et syndactylie. Le traitement des jeunes rats pendant 30 jours à partir de 21 jours d'âge, a retardé le début de la puberté. Les effets sur la reproduction humaine ne peuvent être exclus.

Des études sur des femelles de rats gravides et chez des cobayes avec ³H-ketoconazole indiquent que le kétoconazole traverse le placenta.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs
Lactose monohydraté
Povidone
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées en PVC/Alu de 10 comprimés
Emballages contenant 6 plaquettes de 10 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Laboratoire HRA Pharma
15 rue Béranger
75003 Paris
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/965/001

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

Date de première autorisation : 19 novembre 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Centre Spécialités Pharmaceutiques
76-78 avenue du Midi
63800 Courron d'Auvergne
France

ou

Polfarmex S.A.
ul. Jozefow 9
99-300 Kutno
Pologne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte

(Voir Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
Étude de sécurité post-autorisation : Registre observationnel multinational visant à rassembler des données cliniques sur les patients atteints du syndrome de Cushing et qui sont exposés au kétoconazole [de préférence en utilisant le Registre européen sur le syndrome de Cushing (ERCUSYN) quand c'est faisable], afin d'évaluer le profil d'utilisation du médicament et de documenter la sécurité (par ex., hépatotoxicité, prolongation de l'intervalle QT) et efficacité du kétoconazole.	Soumission annuelle

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ketoconazole HRA 200 mg, comprimés
Kétoconazole

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 200 mg de kétoconazole.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose.
Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoire HRA Pharma
15 rue Béranger
75003 Paris
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/965/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ketoconazole HRA

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ketoconazole HRA 200 mg, comprimés
Kétoconazole

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

HRA Pharma

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Ketoconazole HRA 200 mg, comprimés Kétoconazole

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Ketoconazole HRA et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ketoconazole HRA
3. Comment prendre Ketoconazole HRA
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Ketoconazole HRA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ketoconazole HRA et dans quel cas est-il utilisé ?

Ketoconazole HRA est un médicament qui contient la substance active kétoconazole. Il est utilisé pour traiter le syndrome de Cushing endogène (quand le corps produit un excès de cortisol) chez les adultes et les adolescents de plus de 12 ans.

Le syndrome de Cushing est causé par la surproduction d'une hormone appelée cortisol, qui est produite par les glandes surrénales. Ketoconazole HRA est capable d'inhiber l'activité des enzymes responsables de la synthèse du cortisol et, par conséquent, est capable de diminuer la surproduction du cortisol par votre corps et d'améliorer les symptômes du syndrome de Cushing.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ketoconazole HRA ?

Ne prenez jamais Ketoconazole HRA

- si vous êtes allergique au kétoconazole et/ou à tout imidazole antifongique ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez des problèmes de foie
- si vous êtes enceinte
- si vous allaitez
- si vous avez des antécédents de troubles du rythme cardiaque
- si vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - certains médicaments qui font baisser le cholestérol sanguin : simvastatine, atorvastatine, lovastatine
 - certains médicaments pour le cœur : épléronone, dronédarone, disopyramide, félodipine, nisoldipine, ranolazine
 - certains médicaments utilisés pour le traitement du paludisme : quinidine, halofantrine
 - certains médicaments utilisés pour les troubles mentaux sévères et la dépression sévère : pimozide, sertindole, lurasidone, quétiapine
 - certains médicaments utilisés pour les allergies : mizolastine

- dabigatran – médicament utilisé pour empêcher la formation de caillots sanguins
- certains médicaments pour aider à dormir et pour l’anxiété : triazolam, alprazolam, midazolam (pris par voie orale)
- certains médicaments utilisés pour les crises de migraines : dihydroergotamine, ergométrine (ergonovine) ergotamine et méthylergométrine (méthylergonovine)
- certains médicaments utilisés pour le cancer : irinotécan, évérolimus
- sirolimus : utilisé pour empêcher votre corps de rejeter une greffe rénale
- tolvaptan utilisé pour une maladie spécifique appelée « syndrome de la sécrétion inappropriée de l’hormone antidiurétique »
- vardénafil chez les hommes de plus de 75 ans – médicament pour traiter le dysfonctionnement érectile chez les hommes adultes
- certains médicaments anti-VIH : saquinavir/ritonavir, saquinavir
- certains médicaments destinés à traiter l’hépatite C à long terme (chronique) (une maladie infectieuse qui affecte le foie, provoquée par le virus de l’hépatite C) : paritaprévir / ombitasvir (ritonavir)
- méthadone : médicament pour traiter la dépendance aux substances toxiques
- patients hospitalisés souffrant d’affections rénales :
 - colchicine : médicament pour traiter la goutte
 - fésotérodine et solifénacine : médicaments pour traiter les symptômes d’une vessie hyperactive
 - télithromycine et clarithromycine : médicaments utilisés pour traiter les infections

Ne prenez pas Ketoconazole HRA si l’un des cas ci-dessus s’applique à vous. Si vous avez des doutes, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Ketoconazole HRA.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Ketoconazole HRA.

Maladie du foie

Parlez-en à votre médecin si vous avez des antécédents de maladie du foie. Vous devez savoir que vos enzymes hépatiques seront régulièrement contrôlées avant le début du traitement, une fois par semaine au cours du premier mois après l’initiation de Ketoconazole HRA, puis une fois par mois pendant 6 mois, en raison du risque de toxicité hépatique grave. Elles seront à nouveau vérifiées par la suite, dans le cas où votre médecin augmenterait votre dose quotidienne de kétoconazole. **Vous devez arrêter votre traitement et contacter votre médecin immédiatement si vous ne vous sentez pas bien ou si vous éprouvez des symptômes comme un manque d’appétit, des nausées, des vomissements, une fatigue, une jaunisse, des douleurs abdominales ou des urines foncées.**

Schéma posologique spécifique

Si vous prenez simultanément une thérapie de substitution des glucocorticoïdes et votre traitement par Ketoconazole HRA, votre médecin doit vous expliquer comment adapter la dose de votre thérapie de substitution des glucocorticoïdes si vous êtes stressé(e), subissez une intervention chirurgicale ou avez une infection. En outre, vous devrez recevoir une carte de soins d’urgence et être équipé(e) d’une trousse d’urgence de glucocorticoïdes.

Fonctionnement des glandes surrénales

Le fonctionnement de vos glandes surrénales sera contrôlé à intervalles réguliers car cela fait partie des soins courants pour le suivi du traitement du syndrome de Cushing en raison du fait qu’une insuffisance surrénale peut survenir pendant le traitement. Vous devez contacter votre médecin immédiatement si vous ressentez des symptômes tels que faiblesse, fatigue, manque d’appétit, nausées, vomissements ou hypotension.

Maladie du cœur

Ketoconazole HRA peut modifier vos battements de cœur – ceci pourrait être grave. **Contactez votre médecin immédiatement si vous avez des palpitations ou des battements de cœur irréguliers pendant le traitement.**

Acidité gastrique

Vous ne devez pas prendre d'antiacides (par ex. hydroxyde d'aluminium) ou d'autres médicaments pour les aigreurs d'estomac pendant au moins 2 heures après avoir pris Ketoconazole HRA.

Utilisation avec le pasiréotide

Dites à votre médecin si vous prenez du pasiréotide, autre médicament utilisé pour traiter certains patients atteints du syndrome de Cushing, du fait qu'il peut entraîner des effets indésirables sévères chez des patients souffrant de troubles cardiaques.

Maladies inflammatoires/auto-immunes co-existantes

Dites à votre médecin si vous souffrez d'une maladie auto-immune ; vous serez étroitement surveillé(e).

Ketoconazole HRA et l'alcool

Ne buvez pas d'alcool pendant que vous prenez Ketoconazole HRA car cela pourrait entraîner une réaction de type disulfirame (réaction très inconfortable surtout caractérisée par des rougeurs sévères).

Enfants et adolescents

Ce médicament n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 12 ans en raison du manque de données chez ces patients.

Autres médicaments et Ketoconazole HRA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Il existe certains médicaments qui ne doivent pas être pris avec Ketoconazole HRA (voir rubrique 2).

Demandez des informations supplémentaires à votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez Ketoconazole HRA avec d'autres médicaments.

Parmi les médicaments qui peuvent interagir avec Ketoconazole HRA, il y a :

- les anticoagulants (pris par voie orale) : rivaroxaban, apixaban, cilostazol, warfarine et autres produits coumariniques
- les médicaments anti-VIH comme maraviroc, indinavir, névirapine, ritonavir
- certains médicaments utilisés pour le cancer, tels que vinca-alcaloïdes, busulfan, docétaxel, erlotinib, imatinib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, bortézomib, paclitaxel, vincristine, vinblastine, cabozantinib, dabrafénib, cabazitaxel, crizotinib, ibrutinib
- certains médicaments utilisés pour traiter les infections : rifabutine, télichromycine, rifampicine, isoniazide, clarithromycine
- certains antidiabétiques : répaglinide, saxagliptine, tolbutamide
- certains médicaments utilisés dans les troubles mentaux : buspirone, aripiprazole, halopéridol, réboxétine, rispéridone
- certains médicaments pour le cœur : vérapamil, digoxine, nadolol, aliskirène
- certains anticonvulsifs : carbamazépine, phénytoïne
- certains glucocorticoïdes – tels que budésonide, fluticasone, dexaméthasone, méthylprednisolone, ciclésonide
- certains antidouleurs puissants (narcotiques) – tels qu'alfentanil, fentanyl, buprénorphine (par injection et voie sublinguale), oxycodone
- certains médicaments utilisés pour les nausées et les vomissements : dompéridone, apripitant
- naloxegol (médicament utilisé pour le traitement de la constipation spécifiquement provoquée par des médicaments puissants contre la douleur)
- autres : sildénafil, solifénacine, toltérodine, mitotane, praziquantel, élétriptan, fesotérodine, salmétérol, bosentan, midazolam (par injection), tadalafil, vardénafil, temsirolimus, cinalcacet, tacrolimus, ébastine, ciclosporine, colchicine

Vous ne devez pas prendre d'antiacides (par ex. hydroxyde d'aluminium) ni aucun autre médicament pour les aigreurs d'estomac pendant au moins 2 heures après la prise de Ketoconazole HRA (voir rubrique Avertissements et précautions).

Grossesse, allaitement et fertilité

Ne prenez pas ce médicament pendant une grossesse. Si vous pensez être enceinte ou si vous planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin.

N'allaitiez pas votre bébé si vous prenez Ketoconazole HRA.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des étourdissements et de la somnolence ont été rapportés pendant le traitement par Ketoconazole HRA. Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine si vous ressentez ces symptômes.

Ketoconazole HRA contient du lactose

Si votre médecin vous a dit que vous présentiez une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Ketoconazole HRA ?

L'initiation et le suivi du traitement doivent être surveillés par un spécialiste en endocrinologie.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin vous prescrira une analyse de sang avant le début du traitement et régulièrement pendant le traitement pour détecter toute anomalie éventuelle et également pour mesurer les taux de cortisol. La dose sera adaptée à votre état dans le but de recouvrer des taux normaux de cortisol.

La dose initiale recommandée est généralement de 600 mg par jour, par voie orale (3 comprimés par jour répartis en 3 prises distinctes). Une dose quotidienne comprise entre 400 mg par jour (2 comprimés) et 1200 mg par jour (6 comprimés), pris par voie orale et répartis en 2 ou 3 prises distinctes, peut s'avérer nécessaire pour recouvrer des taux normaux de cortisol.

Si vous avez pris plus de Ketoconazole HRA que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus que la dose de Ketoconazole HRA prescrite, vous devez contacter votre médecin immédiatement.

Si vous oubliez de prendre Ketoconazole HRA

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre. Si vous oubliez de prendre une dose, prenez cette dose dès que vous vous en souvenez. Poursuivez ensuite votre schéma habituel tel que prescrit. Ne changez pas vous-même la dose prescrite.

Si vous arrêtez de prendre Ketoconazole HRA

Si vous interrompez votre traitement par Ketoconazole HRA, votre taux de cortisol peut à nouveau augmenter et vos symptômes peuvent revenir. N'arrêtez donc pas de prendre Ketoconazole HRA sauf si le médecin vous l'a dit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Des problèmes au niveau du foie peuvent survenir rarement (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000).

Arrêtez de prendre Ketoconazole HRA et dites immédiatement à votre médecin si vous ressentez l'un des effets suivants :

- céphalées sévères et prolongées ou vision trouble
- manque d'appétit sévère (anorexie)
- perte de poids
- nausées ou vomissements
- fatigue inhabituelle ou fièvre
- douleurs d'estomac
- faiblesse musculaire
- jaunissement de la peau ou du blanc des yeux
- urines inhabituellement foncées ou selles molles

Une insuffisance surrénale peut se produire et constituer un effet indésirable grave. Ketoconazole HRA peut temporairement réduire la quantité d'hormones produites par vos glandes surrénales (cortisol) en-dessous des limites normales mais votre médecin corrigera ceci en utilisant une hormonothérapie appropriée ou en ajustant la dose de Ketoconazole HRA. Vous devez contacter votre médecin immédiatement si vous avez des symptômes tels que faiblesse, fatigue, perte d'appétit, nausées, vomissements, hypotension.

Effets indésirables très fréquents (peuvent affecter plus d'1 personne sur 10) :

- Un taux élevé d'enzymes hépatiques dans votre sang

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Insuffisance surrénale (diminution de la quantité d'hormones (cortisol))
- Nausées
- Douleurs abdominales
- Vomissements
- Diarrhée
- Réactions cutanées (prurit, rash)

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100) :

- Réactions allergiques qui peuvent, en de rares occasions, devenir graves
- Modifications des constantes biologiques
- Diminution de la numération plaquettaire
- Céphalées
- Étourdissements
- Somnolence
- Réactions cutanées (urticaire)
- Alopécie
- Fatigue

Effets indésirables rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) :

- Affections hépatiques graves

Effets indésirables très rares (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Pyrexie (fièvre)

Effets indésirables dont la fréquence est indéterminée (leur fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- Insomnie
- Nervosité
- Intolérance à l'alcool
- Perte ou gain d'appétit
- Augmentation de la pression intra-crânienne
- Sensation de fourmillements ou de picotements
- Aversion à la lumière
- Saignements de nez
- Dyspepsie (troubles de la digestion)
- Flatulence
- Décoloration de la langue

- Bouche sèche
- Disgueusie (troubles du goût)
- Rougeurs cutanées
- Myalgies (douleurs musculaires)
- Arthralgies (douleurs articulaires)
- Troubles menstruels
- Azoospermie (pas de spermatozoïdes)
- Dysfonctionnement érectile
- Gynécomastie (développement des seins chez l'homme)
- Œdèmes périphériques (oedèmes dans les jambes, par exemple)
- Malaise
- Bouffées de chaleur
- Diminution transitoire du taux de testostérone, hormone masculine, principalement produite dans les testicules

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ketoconazole HRA

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur la plaquette blister après les trois lettres EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation
- Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ketoconazole HRA 200 mg, comprimés

- La substance active est le kétoconazole.
- Les autres composants sont l'amidon de maïs, le lactose monohydraté, la povidone, la cellulose microcristalline, la silice colloïdale, le stéarate de magnésium.

Qu'est-ce que Ketoconazole HRA 200 mg, comprimés et contenu de l'emballage extérieur

Ketoconazole HRA est disponible en boîtes de 60 comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Laboratoire HRA Pharma
15 rue Béranger
75003 Paris
France

Fabricant

Centre Spécialités Pharmaceutiques
76-78 avenue du Midi
63800 Courron d'Auvergne
France

ou

Polfarmex S.A.
ul. Józefów 9,
99-300 Kutno
Poland

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

HRA Pharma Benelux
Tél/Tel: + 32 2 709 2295

България

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Česká republika

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Danmark

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Deutschland

HRA Pharma Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 234 516 592-0

Eesti

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Ελλάδα

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

España

HRA Pharma Iberia S.L.
Tel: + 34 902 107 428

France

HRA Pharma France
Tel: + 33 (0)1 53 24 81 00

Hrvatska

Arenda d.o.o
Tél/Tel: + 385-(0)1 644 4480

Ireland

HRA Pharma UK & Ireland Ltd
Tel: 1800 812 984

Ísland

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Italia

HRA Pharma Italia Srl Società Unipersonale
Tel: + 39 06 59 60 09 87

Κύπρος

Laboratoire HRA Pharma

Lietuva

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Luxembourg/Luxemburg

HRA Pharma Benelux
Tél/Tel: + 32 2 709 2295

Magyarország

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Malta

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Nederland

HRA Pharma Benelux
Tél/Tel: + 32 2 709 2295

Norge

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Österreich

HRA Pharma Deutschland GmbH
Tel: + 49 (0) 234 516 592-0

Polska

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Portugal

HRA Pharma Iberia S.L. Sucursal em Portugal
Tel: +351 707 501 996

România

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Slovenija

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Slovenská republika

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Suomi/Finland

Laboratoire HRA Pharma
Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Sverige

Laboratoire HRA Pharma

Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

Latvija

Laboratoire HRA Pharma

Tél/Tel: + 33 (0)1 40 33 11 30

United Kingdom

HRA Pharma UK & Ireland Ltd

Tel: 0800 917 9548

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES
AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant le kétoconazole (produit autorisé par une procédure centralisée uniquement), les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Le kétoconazole est un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4. Les propriétés pharmacocinétiques des médicaments constituant des substrats de l'isoenzyme CYP3A4 peuvent être affectées lorsqu'ils sont administrés simultanément au kétoconazole, ce qui peut entraîner des effets secondaires graves cliniquement significatifs et/ou la nécessité d'un ajustement posologique de ces médicaments. Le PRAC considère que, compte tenu des données disponibles, l'interaction du kétoconazole avec le naloxegol doit être ajoutée aux informations « produit ». La mise à jour sur l'inhibition par le kétoconazole de la protéine de résistance du cancer du sein et de nouvelles informations concernant la puissante inhibition par le kétoconazole de plusieurs transporteurs =doivent également être incluses dans les informations « produit ».

Par conséquent, compte tenu des données présentées dans le(s) PSUR révisé(s), le PRAC considère que des changements des informations « produit » des médicaments contenant du kétoconazole sont justifiés.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au kétoconazole (produit autorisé par une procédure centralisée uniquement), le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du kétoconazole (produit autorisé par une procédure centralisée uniquement) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations « produit ».

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.