

**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 monohydratée).

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 - 1 200 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 kétoconazole 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 1 200 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 kétoconazole 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 kétoconazole 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. Le kétoconazole peut être réintroduit plus tard, à une dose inférieure (voir rubrique 4.4) ;
- Le traitement par le kétoconazole 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, le kétoconazole devra être arrêté immédiatement et ne devra pas être réintroduit en raison du risque de toxicité hépatique grave. Le kétoconazole 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 du kétoconazole peut être poursuivie telle que décrite ci-dessus ;
- Par schéma « inhibition-et-remplacement » : la dose d'entretien du kétoconazole sera ré-augmentée de 200 mg et associée à un traitement glucocorticoïde substitutif (voir rubrique 4.4).

### Populations spéciales

#### *Patients âgés*

Les données sur l'utilisation du kétoconazole 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).

#### *Insuffisance rénale*

Bien que les données soient limitées, la pharmacocinétique du kétoconazole 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.

#### *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). Le traitement ne doit pas être initié chez les patients dont les concentrations des enzymes hépatiques dépassent une valeur égale à deux fois la limite supérieure de la normale.

#### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Ketoconazole HRA chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.8, 5.1 et 5.2, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

### Mode d'administration

Par voie orale.

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Hypersensibilité à tout médicament antifongique dérivé de l'imidazole ;
- 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) ;
- Grossesse (voir rubrique 4.6) ;
- Allaitement (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 (voir rubrique 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 ;
  - o 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 télithromycine 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 félodipine, 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 ;
- Le tolvaptan, utilisé pour le traitement d'une maladie spécifique dénommée « syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique ».

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 kétoconazole. 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 le kétoconazole (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 du kétoconazole 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 kétoconazole 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 le kétoconazole sera temporairement arrêté ou la dose réduite et, le cas échéant, un traitement de substitution par glucocorticoïde sera initié. Le kétoconazole 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 le kétoconazole
- Dans la semaine consécutive au début du traitement
- Par la suite, conformément aux indications cliniques.

En cas de co-administration d'un médicament 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 kétoconazole. 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 le kétoconazole 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

Le kétoconazole a un haut potentiel d'interactions médicamenteuses cliniquement importantes.

Le kétoconazole est principalement métabolisé par l'intermédiaire de CYP3A4. La co-administration d'inducteurs enzymatiques importants du CYP3A4 peut réduire la biodisponibilité du kétoconazole. Un examen des médicaments concomitants doit être réalisé lors de l'initiation du traitement par le 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.

Le kétoconazole est un puissant inhibiteur du CYP3A4 : l'inhibition du CYP3A4 par le kétoconazole 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).

Le kétoconazole est également un puissant inhibiteur de la P-glycoprotéine : l'inhibition de la P-gp par le kétoconazole 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 l'isoenzyme CYP3A4 et/ou et les substrats de la P-gp entraînant un allongement de l'intervalle QT peuvent être contre-indiqués ou ne pas être recommandés en fonction de l'effet observé ou attendu du kétoconazole (par ex., entraînant une augmentation de la concentration

plasmatique, de l'AUC, ou de la Cmax des médicaments) et des marges thérapeutiques connues de ces médicaments. Certaines associations peuvent entraîner une aggravation du risque de tachyarythmies ventriculaires, notamment la survenue de torsades de pointes, une arythmie potentiellement fatale (voir Tableau 1 Interactions et recommandations pour la co-administration, rubrique 4.5).

#### Utilisation avec des médicaments hépatotoxiques

La co-administration du kétoconazole 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 le 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 présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Traitement concomitant avec des médicaments contre-indiqués pendant le traitement par le kétoconazole et entraînant des effets indésirables pouvant engager le pronostic vital :

- 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 ;
- 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 télithromycine 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 félodipine, 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 ;
- Le tolvaptan, utilisé pour le traitement d'une maladie spécifique dénommée « syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique ».

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.

#### Médicaments affectant l'absorption du kétoconazole

Les médicaments qui agissent sur l'acidité gastrique altèrent l'absorption du kétoconazole (voir rubrique 4.4).

#### Effets d'autres médicaments sur le métabolisme du kétoconazole

Le kétoconazole 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 kétoconazole. L'utilisation du kétoconazole 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 du kétoconazole ; ces médicaments doivent être utilisés avec prudence lorsqu'ils sont co-administrés avec le kétoconazole et les patients doivent être étroitement surveillés pour détecter tous signes et symptômes éventuels d'insuffisance surrénale. La dose de kétoconazole doit être adaptée en conséquence.

#### Effets du kétoconazole sur le métabolisme des autres médicaments

- Le kétoconazole 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.
- Le kétoconazole 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.

<b>Médicament par domaine thérapeutique</b>	<b>Effet attendu sur les taux médicamenteux</b>	<b>Recommandation en matière de co-administration</b>
<b><i>Opioïde analgésique</i></b>		
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 C <sub>max</sub> : ↑ 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.
<b><i>Anti-arythmiques</i></b>		
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.
<b><i>Anticoagulants et antiplaquettaires</i></b>		
Dabigatran	Dabigatran: AUC : ↑ 2,6 fois supérieure C <sub>max</sub> : ↑ 2,5 fois supérieure	Contre-indication due à une augmentation du risque de saignement (voir rubrique 4.3).
Rivaroxaban	Rivaroxaban : ASC : ↑ 2,6 fois supérieure C <sub>max</sub> : ↑ 1,7 fois supérieure	Non recommandé en raison du risque d'augmentation des saignements.
Apixaban	Apixaban ASC : ↑ 2 fois supérieure C <sub>max</sub> : ↑ 1,6 fois supérieure	Non recommandé à cause de l'augmentation du risque d'hémorragie
Cilostazol	Cilostazol : ASC : ↑ 2,2 fois supérieure	Contrôle minutieux. Une dose de cilostazol de 50 mg deux fois par jour est recommandée

<b>Médicament par domaine thérapeutique</b>	<b>Effet attendu sur les taux médicamenteux</b>	<b>Recommandation en matière de co-administration</b>
	L'activité pharmacologique globale du cilostazol augmente de 35% lorsqu'il est co-administré avec le kétoconazole.	en association avec le kétoconazole.
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.
Édoxaban	ASC : ↑ 1,8 fois supérieure Cmax : ↑ 1,8 fois supérieure	La dose d'édoxaban doit être réduite en cas d'utilisation concomitante, veuillez consulter le RCP de l'édoxaban.
<b>Anticonvulsifs</b>		
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 »).
<b>Antidiabétiques</b>		
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.
<b>Anti-infectieux</b>		
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)
Isavuconazole	ASC : ↑ 5 fois supérieure Cmax : ↑ 1,1 fois supérieure	Non recommandée en raison d'un risque accru d'effets indésirables de l'isavuconazole, veuillez consulter le RCP de l'isavuconazole
Praziquantel	Une ↑ des concentrations plasmatiques de praziquantel a été observée	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de praziquantel peut s'avérer nécessaire.
<b>Médicaments anti-céphalée</b>		
Alcaloïdes de l'ergot de	Potentielle ↑ des concentrations	Contre-indication en raison d'un

<b>Médicament par domaine thérapeutique</b>	<b>Effet attendu sur les taux médicamenteux</b>	<b>Recommandation en matière de co-administration</b>
seigle comme la dihydroergotamine, l'ergométrine (ergonovine), l'ergotamine et la méthylergométrine (méthylergonovine)	plasmatiques d'alcaloïdes de l'ergot de seigle	risque accru d'ergotisme et d'autres effets indésirables vasospastiques graves (voir rubrique 4.3).
Élétriptan	Élétriptan : ASC : ↑ 5,9 fois supérieure Cmax : ↑ 2,7 fois supérieure	Non recommandé.
<b>Antinéoplasiques</b>		
Irinotécan	Irinotécan : ASC : ↑ 2,1 fois supérieure	Contre-indication en raison d'une altération du métabolisme de ce médicament (voir rubrique 4.3).
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.
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	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de chacun des médicaments peut s'avérer nécessaire.

<b>Médicament par domaine thérapeutique</b>	<b>Effet attendu sur les taux médicamenteux</b>	<b>Recommandation en matière de co-administration</b>
	Cabazitaxel 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).
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).
Sertindole	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de sertindole.	Contre-indication en raison du risque de prolongation QT (voir rubrique 4.3).
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).
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.
Réboxétine	Réboxétine ASC : ↑ 1,5 fois supérieure des deux énantiomères	Non recommandé en raison de la marge thérapeutique étroite de la réboxétine.
Midazolam IV	Midazolam : ASC : ↑ 1,6 fois supérieure	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de Midazolam IV peut s'avérer nécessaire.
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.
Rispéridone	Potentielle ↑ de l'ASC de la rispéridone :	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de

Médicament par domaine thérapeutique	Effet attendu sur les taux médicamenteux	Recommandation en matière de co-administration
		rispéridone peut s'avérer nécessaire.
<b>Produits antiviraux</b>		
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).
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 <sub>1/2</sub> : ↑ 4 fois supérieure	Contre-indication en raison du risque accru d'effets secondaires (voir rubrique 4.3).
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
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.
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.
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 »).
<b>Bêtabloquants</b>		
Nadolol	Une ↑ des concentrations plasmatiques de nadolol a été observée	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de nadolol peut s'avérer nécessaire.
<b>Inhibiteurs des canaux calciques</b>		

<b>Médicament par domaine thérapeutique</b>	<b>Effet attendu sur les taux médicamenteux</b>	<b>Recommandation en matière de co-administration</b>
Féلودipine Nisoldipine	ASC : une ↑ a été observée Cmax : une ↑ a été observée	Contre-indication en raison d'un 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.
<b>Médicaments cardiovasculaires, divers autres médicaments</b>		
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).
Bosentan	Bosentan : ASC : ↑ 2 fois supérieure Cmax : ↑ 2 fois supérieure	Non recommandé en raison de la toxicité hépatique potentielle (voir rubrique 4.3).
Aliskirène	Aliskirène : ASC : ↑ 1,8 fois supérieure	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose d'aliskirène peut s'avérer nécessaire.
<b>Diurétiques</b>		
Éplérénone	Éplérénone : ASC : ↑ 5,5 fois supérieure	Contre-indication en raison du risque accru d'hyperkaliémie et d'hypotension (voir rubrique 4.3).
<b>Médicaments gastro-intestinaux</b>		
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.
Naloxéol	Naloxéol ASC : ↑ 12,9 fois supérieure Cmax : ↑ 9,6 fois supérieure	Non recommandé
<b>Immunosuppresseurs</b>		
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 Ciclésonide	Temsirolimus : ASC : ↔ Cmax : ↔ Métabolite actif du ciclésonide : 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.

<b>Médicament par domaine thérapeutique</b>	<b>Effet attendu sur les taux médicamenteux</b>	<b>Recommandation en matière de co-administration</b>
Dexaméthasone, fluticasone, méthylprednisolone	Potentielle ↑ des concentrations plasmatiques de ces médicaments	Contrôle minutieux. L'adaptation de la dose de ces médicaments peut s'avérer nécessaire.
<b>Médicaments hypolipémiants</b>		
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).
<b>Médicaments des voies respiratoires</b>		
Salmétérol	Salmétérol ASC : ↑ 15 fois supérieure Cmax : ↑ 1,4 fois supérieure	Non recommandé en raison d'un risque accru de prolongation QT.
<b>Médicaments urologiques</b>		
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).
<b>Inhibiteurs de la phosphodiésterase (PDE5)</b>		
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).
<b>Autres</b>		
Tolvaptan	Une ↑ des concentrations plasmatiques de tolvaptan a été observée	Contre-indication en raison d'une augmentation des concentrations plasmatiques (voir rubrique 4.3).
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).
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

Médicament par domaine thérapeutique	Effet attendu sur les taux médicamenteux	Recommandation en matière de co-administration
		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.
Ébastine	Une ↑ des concentrations plasmatiques d'ébastine a été observée	Non recommandé en raison d'un risque accru de prolongation QT.

\* La rosuvastatine n'est pas un substrat du CYP 3A4. Le kétoconazole n'a produit aucun changement de la pharmacocinétique de la rosuvastatine ; il est donc peu probable que la co-administration du kétoconazole 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 le kétoconazole.

#### 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 le kétoconazole et les autres inhibiteurs de la stéroïdogénèse (par exemple métyrapone).

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de kétoconazole chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Des données précliniques montrent que kétoconazole traverse le placenta et est tératogène. Le kétoconazole 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**

Le kétoconazole a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à 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 kétoconazole 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*

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
<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>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Indéterminé	Intolérance à l'alcool, anorexie, augmentation de l'appétit
<i>Affections psychiatriques</i>	Indéterminé	Insomnie, nervosité
<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 Rare	Examens de la fonction hépatique anormaux Hépatotoxicité grave, y compris jaunisse, hépatite, nécrose hépatique, cirrhose hépatique, insuffisance hépatique y compris des cas nécessitant une greffe ou entraînant la mort.
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	Fréquent Peu fréquent Indéterminé	Prurit, éruption cutanée  Urticaire, alopecie Photosensibilité, érythème multiforme, dermatite, érythème, xérodermie
<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 Très rare Indéterminé	Asthénie  Pyrexie Œdème 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 du kétoconazole doivent être pris en compte avant d'envisager un traitement par le kétoconazole. Le kétoconazole 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, le kétoconazole 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 1 200 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 au kétoconazole. La dose maximale qui a été utilisée pour le traitement des syndromes de Cushing est de 1 600 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 hydroélectrolytique seront contrôlés pendant quelques jours.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : CORTICOSTÉROÏDES À USAGE SYSTÉMIQUE, Anticorticostéroïdes.  
Code ATC : H02CA03

#### Mécanisme d'action

Le kétoconazole est un inhibiteur de la stéroïdogenèse. 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 $\alpha$ , 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 et sécurité cliniques

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'examen 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 une seule substance active 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'hormone adénocorticotrope (ACTH)**

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 1 200 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 surrénales et de 2 patients avec hyperplasie nodulaire surrénale primaire traités par le 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 surrénalienne 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 surrénalien, 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 le 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 une substance active dibasique faible qui 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<sub>max</sub> 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 1 200 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<sub>max</sub> 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 kétoconazole 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 <sup>3</sup>H-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 60 comprimés (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**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
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  
Date du dernier renouvellement : <JJ mois AAAA>

## **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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont 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 ses actualisations publiées 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 de pharmacovigilance 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.

- **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:

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS) : 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  
ketoconazole

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

Chaque comprimé contient 200 mg de ketoconazole.

**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**

HRA Pharma Rare Diseases  
200 avenue de Paris  
92320 CHATILLON  
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**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Ketoconazole HRA

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

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

**PLAQUETTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ketoconazole HRA 200 mg, comprimés  
kétococonazole

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

HRA Pharma Rare Diseases

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**



## Notice : Information du patient

### Ketoconazole HRA 200 mg, comprimés kétocazole

▼ 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 kétocazole avec une activité anticorticostéroïde. 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 de bloquer 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 kétocazole et/ou à tout médicament antifongique dérivé de l'imidazole 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, féléodipine, 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 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.**

### *Maladies inflammatoires/auto-immunes co-existantes*

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

### **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 :

- pasiréotide, un autre médicament utilisé pour traiter un sous-ensemble du syndrome de Cushing, car il peut provoquer des effets secondaires sévères chez les patients présentant des troubles cardiaques
- les médicaments pris par voie orale empêchant la formation des caillots sanguins : rivaroxaban, apixaban, édoxaban, 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, isavuconazole
- 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, cyclésonide
- 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, aprépitant
- naloxegol (médicament utilisé pour le traitement de la constipation spécifiquement provoquée par des médicaments puissants contre la douleur)
- solifénacine, fésotérodine chez les patients présentant une insuffisance rénale
- autres : sildénafil, toltérodine, mitotane, praziquantel, élétriptan, 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).

### **Ketoconazole HRA avec de l'alcool**

Ne buvez pas d'alcool pendant que vous prenez le kétoconazole.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Ne prenez pas ce médicament pendant une grossesse. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

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 1 200 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 oublié 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 survient fréquemment 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) :

- 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 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
- Maux de tête
- 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
- Dysgueusie (troubles du goût)
- Rougeurs, sécheresse et démangeaisons cutanées
- Photosensibilité (augmentation de la réaction à la lumière du soleil : rougeur, éruption cutanée avec démangeaisons)
- Myalgies (douleurs musculaires)
- Arthralgies (douleurs articulaires)
- Troubles menstruels
- Azoospermie (pas de spermatozoïdes)
- Dysfonctionnement érectile
- Gynécomastie (développement des seins chez l'homme)
- Œdèmes périphériques (œdèmes 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**

- La substance active est le kétoconazole. Chaque comprimé contient 200 mg de kétoconazole
- Les autres composants sont l'amidon de maïs, le lactose monohydraté (voir rubrique 2), la povidone, la cellulose microcristalline, la silice colloïdale, le stéarate de magnésium.

### **Comment se présente Ketoconazole HRA et contenu de l'emballage extérieur**

Ketoconazole HRA est disponible en boîtes de 60 comprimés.

Le comprimé est rond biconvexe, de couleur blanc cassé à crème clair, de 10 mm de diamètre.

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

HRA Pharma Rare Diseases

200 avenue de Paris

92320 CHATILLON

France

Tel : + 33 1 40 33 93 14

### **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

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

### **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.