

**RECOMMANDATIONS PRATIQUES**

Dénomination Commune Internationale :

**KETOCONAZOLE**

Nom commercial :

**KETOCONAZOLE HRA®  
 MEDICAMENT ORPHELIN**

OMEDIT IDF 2016

Version : 1

Création : Mars 2016  
 Révision :

**KETOCONAZOLE HRA® fait l'objet d'un plan de gestion des risques (PGR)**

**Classe pharmaco thérapeutique : non encore attribuée  
 Code ATC : non encore attribué**

**MAJ 03/2016** - Extraits EPAR // Source EMA version **3 du 11/03/2016**

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003906/WC500181492.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003906/WC500181492.pdf)

**MODALITES DE PRESCRIPTION**

LISTE I

- Médicament orphelin (date désignation : 23 avril 2012)
- Médicament de prescription réservée à certains spécialistes (endocrinologie ou médecine interne)
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement

**POSOLOGIE ET MODALITES 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.

Indications	Posologie / voie d'administration	Commentaires
<b>Initiation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Dose recommandée pour les adultes et les adolescents : <b>400 à 600 mg/jour</b> par voie orale en 2 ou 3 prises distinctes.</li> <li>➤ Peut être augmentée rapidement à <b>800 - 1200 mg/jour</b> en 2 ou 3 prises distinctes.</li> </ul>	Le <b>taux de cortisol libre urinaire</b> doit être contrôlé à intervalles de quelques jours/semaines.
<b>Adaptation de la posologie</b>	<p>Adaptation <b>périodique</b> au cas par cas dans l'objectif de normaliser les taux de cortisol libre urinaire (CLU) et/ou de cortisol plasmatique (CP).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Augmentation de 200 mg/jour</b> tous les 7 à 28 jours à envisager si les taux de CLU et/ou de CP sont supérieurs à la limite de la normale, dans la mesure où la dose est tolérée par le patient.</li> <li>➤ <b>Dose d'entretien de 400 à 1200 mg/jour</b> (dose max) en 2 ou 3 prises distinctes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Contrôle</b> des taux de CLU et/ou de CP tous les 3 à 6 mois lorsque la dose efficace est établie.</li> <li>➤ <b>Si insuffisance surrénale</b> et selon la sévérité de l'évènement, diminuer la dose d'au moins 200 mg/jour ou arrêt temporaire et/ou associé à traitement glucocorticoïde jusqu'à la résolution de l'évènement. <b>Réintroduction possible</b> à une dose inférieure.</li> <li>➤ Si changement de stratégie thérapeutique (ex : chirurgie), arrêt possible sans réduction progressive de dose.</li> </ul>

**RECOMMANDATIONS PRATIQUES**

Dénomination Commune Internationale :

**KETOCONAZOLE**

Nom commercial :

**KETOCONAZOLE HRA<sup>®</sup>**  
**MEDICAMENT ORPHELIN**

OMEDIT IDF 2016

Version : 1

Création : Mars 2016  
 Révision :

<b>Entretien</b>	<p>Deux types d'administration possibles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ « inhibition seule » : la posologie peut être poursuivie telle que décrite ci-dessus ;</li> <li>➤ « inhibition-et-remplacement » : la dose sera ré-augmentée de 200 mg et associée à un traitement glucocorticoïde substitutif.</li> </ul>
------------------	--

❖ **ADAPTATIONS POSOLOGIQUES**

Population	Posologie / voie d'administration	Commentaires
<b>Population pédiatrique</b>	<p>La sécurité et l'efficacité de Ketoconazole HRA<sup>®</sup> chez les enfants &lt; 12 ans n'ont pas été établies. <b>Aucune recommandation</b> sur la posologie ne peut être donnée pour des enfants &lt; 12 ans.</p> <p>La posologie chez les adolescents &gt; 12 ans est la même que chez les adultes.</p>	
<b>Sujets &gt; 65 ans</b>	<b>Données limitées</b> mais aucune observation ne semble indiquer qu'une adaptation spécifique de la dose soit nécessaire chez ces patients	
<b>IR</b>	<b>Données limitées</b> mais aucune adaptation spécifique de la dose n'est recommandée pour cette population.	
<b>IH</b>	<b>CONTRE INDIQUE</b> chez les patients atteints d'IH aiguë ou chronique	

**MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**

Précautions d'emploi	Conduite à tenir	Remarques particulières
<b>Contrôle de la fonction hépatique</b>	<p><b>Avant de commencer le traitement, il est obligatoire :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de doser les enzymes hépatiques et le taux de bilirubine ;</li> <li>- 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 (anorexie, nausées, vomissements, fatigue, jaunisse, douleurs abdominales ou urines foncées)</li> </ul> <p>→ <b>arrêt immédiat</b> du traitement et analyses de la fonction hépatique.</p> <p><b>Pendant le traitement :</b> suivi clinique étroit et dosage des enzymes hépatiques et du taux de bilirubine à intervalles fréquents :  - 1 fois/semaine pendant un mois, après l'initiation du traitement ;</p>	<p>Pas d'initiation de traitement chez les patients dont le taux d'enzymes hépatiques est au-dessus de 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Si augmentation des enzymes hépatiques &lt; 3 fois la LSN : contrôle plus fréquent</b> des bilans de la fonction hépatique et dose quotidienne réduite d'au moins 200 mg.</li> <li>➤ <b>Si augmentation des enzymes hépatiques ≥ 3 fois la LSN : arrêt immédiat</b> et pas de réintroduction en raison du risque de toxicité hépatique grave. Ketoconazole HRA<sup>®</sup> devra être arrêté sans aucun délai si des symptômes cliniques d'hépatite surviennent.</li> </ul>

**RECOMMANDATIONS PRATIQUES**

Dénomination Commune Internationale :

**KETOCONAZOLE**

Nom commercial :

**KETOCONAZOLE HRA<sup>®</sup>**  
**MEDICAMENT ORPHELIN**

OMEDIT IDF 2016

Version : 1

Création : Mars 2016  
 Révision :

	<p>- puis, 1 fois/mois pendant 6 mois ;          - 1 fois/semaine pendant un mois chaque fois que la dose est augmentée.</p>	
<p><b>Contrôle du fonctionnement des glandes surrénales</b></p>	<p><b>Contrôle du cortisol sérique ou plasmatique et/ou salivaire et/ou libre urinaire</b> dans la semaine suivant l'initiation de Ketoconazole HRA<sup>®</sup> puis <b>tous les 3 à 6 mois</b> : survenue possible d'une insuffisance surrénale (IS) pendant le traitement dans certaines situations de déficience relative en cortisol, du fait d'une demande accrue en glucocorticoïdes (ex : stress, chirurgie ou infection), et/ou en cas de surdosage par Ketoconazole HRA<sup>®</sup> (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 »).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Tous les patients doivent être surveillés et informés des <b>signes et symptômes associés à l'hypocortisolisme</b> : faiblesse, fatigue, anorexie, nausées, vomissements, perte de poids, hypotension, hyponatrémie, hyperkaliémie et/ou hypoglycémie.</li> <li>➤ Si les symptômes cliniques évoquent une IS, les taux de cortisol doivent être mesurés et Ketoconazole HRA<sup>®</sup> sera temporairement arrêté ou réduit et, le cas échéant, un traitement de substitution par glucocorticoïde sera initié. Ketoconazole HRA<sup>®</sup> peut être réintroduit par la suite, à une dose inférieure.</li> </ul>
<p><b>Contrôle de l'intervalle QTc</b></p>	<p><b>Un ECG doit être réalisé :</b>          - <b>Avant</b> le début du traitement par Ketoconazole HRA<sup>®</sup>          - <b>Dans la semaine consécutive</b> au début du traitement          - Par la suite, conformément aux indications cliniques.</p>	<p>En cas de co-administration d'un agent connu pour augmenter l'intervalle QTc, un contrôle par ECG est recommandé.</p>
<p><b>Contraception</b></p>	<p>Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une <b>méthode contraceptive efficace</b>.</p>	
<p><b>Diminution de l'acidité gastrique</b></p>	<p><b>Altération de l'absorption lorsque l'acidité gastrique diminue.</b> Des médicaments neutralisant l'acide ne doivent pas être administrés pendant au moins 2 heures suivant la prise de Ketoconazole HRA<sup>®</sup>.</p>	<p>Chez les patients avec achlorhydrie, administrer Ketoconazole HRA<sup>®</sup> avec une boisson acidulée (cola, jus d'orange)          Adaptation de la dose si des anti-acides sont ajoutés ou retirés en fonction des taux de cortisol.</p>
<p><b>Interaction potentielle</b></p>	<p>Ketoconazole HRA<sup>®</sup> a un haut potentiel d'interactions médicamenteuses</p>	

**RECOMMANDATIONS PRATIQUES**

Dénomination Commune Internationale :

**KETOCONAZOLE**

Nom commercial :

**KETOCONAZOLE HRA<sup>®</sup>**  
**MEDICAMENT ORPHELIN**

OMEDIT IDF 2016

Version : 1

Création : Mars 2016  
 Révision :

<b>avec des médicaments</b>	cliniquement importantes décrit dans le document « iatrogénie »
<b>Utilisation avec des médicaments hépatotoxiques</b>	La co-administration de Ketoconazole HRA <sup>®</sup> et d'autres médicaments connus pour leur effet potentiellement hépatotoxique (ex : paracétamol) n'est pas recommandée dans la mesure où l'association des deux peut entraîner un risque accru de lésions du foie.
<b>Utilisation avec pasiréotide</b>	Cette <b>co-administration n'est pas recommandée</b> 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.
<b>Coexistence de maladies inflammatoires/auto-immunes</b>	<b>L'exacerbation ou le développement de maladies inflammatoires/auto-immunes</b> 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.
<b>Mise en garde concernant les excipients</b>	Ce médicament contient du <b>lactose</b> . 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.