



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Mars 2015

Ketoconazole HRA® (kétoconazole) : informations sur le risque d'hépatotoxicité

Information destinée aux médecins endocrinologues et aux médecins internistes

Cher Confrère,

Le Laboratoire HRA Pharma, en accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), souhaite vous communiquer des données de sécurité importantes relatives à Ketoconazole HRA, médicament indiqué dans le traitement du syndrome de Cushing endogène chez les adultes et les adolescents âgés de plus de 12 ans.

Résumé

- Le traitement par Ketoconazole HRA doit être initié et surveillé par des médecins spécialisés dans le traitement du syndrome de Cushing 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. En conséquence, en France, la prescription de Ketoconazole HRA sera réservée aux spécialistes en endocrinologie et maladies métaboliques ou en médecine interne.
- Ketoconazole HRA est contre-indiqué chez les patients atteints de maladie aiguë ou chronique du foie et/ou si le taux des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT) avant le traitement est au-dessus de 2 fois la limite supérieure de la normale.
- Pour minimiser le risque de graves lésions du foie, des analyses de la fonction hépatique doivent être réalisées chez tous les patients recevant Ketoconazole HRA avant l'initiation, et périodiquement par la suite, tel que recommandé dans l'information produit :
 - Avant d'initier le traitement, il est obligatoire :
 - De doser les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, gammaGT, phosphatases alcalines) et le taux de bilirubine
 - D'informer les patients du risque d'hépatotoxicité, leur préciser d'arrêter le traitement et de contacter immédiatement leur médecin s'ils se sentent mal ou si des symptômes comme une anorexie, des nausées, des vomissements, de la fatigue, un ictère (jaunisse), des douleurs abdominales ou des urines foncées apparaissent. Si tel est le cas, le traitement doit être arrêté immédiatement et des analyses de la fonction hépatique doivent être réalisées.
 - Pendant le traitement :
 - Un suivi clinique étroit sera mis en place.
 - Un dosage des ASAT, ALAT, gamma GT et phosphatases alcalines et du taux de bilirubine sera réalisé à intervalles fréquents :
 - une fois par semaine pendant un mois, après l'initiation du traitement
 - puis, une fois par mois pendant 6 mois
 - une fois par semaine pendant un mois, chaque fois que la dose est augmentée.
 - En cas d'augmentation des ALAT ou ASAT 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 ALAT ou ASAT égale ou de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale, Ketoconazole HRA devra être arrêté immédiatement et ne devra pas être réintroduit en raison du risque de toxicité hépatique grave.
- Ketoconazole HRA devra être arrêté sans aucun délai si des symptômes cliniques d'hépatite surviennent.
- En cas de traitement à long terme (plus de 6 mois) : Bien que l'hépatotoxicité soit généralement observée lors de l'initiation du traitement et au cours des six premiers mois du traitement, le contrôle des enzymes hépatiques doit être pratiqué selon des critères cliniques. 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.

Informations complémentaires sur le risque hépatotoxique

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

Le kétoconazole par voie orale comme traitement antifongique a précédemment été l'objet d'une procédure d'arbitrage en Europe en raison d'un problème de santé publique quant au risque d'hépatotoxicité. En 2013, les autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du kétoconazole par voie orale et à visée antifongique ont été suspendues alors que la dose journalière recommandée était de 200 mg/jour.

La survenue d'hépatotoxicité avec le kétoconazole se manifeste généralement entre 1 et 6 mois après l'initiation du traitement mais a également été rapportée avant 1 mois (voire quelques jours) après l'initiation du traitement ou en cas d'augmentation de la dose. L'essentiel de l'expérience clinique provient de l'utilisation du kétoconazole comme traitement antifongique. Le mécanisme des lésions hépatiques dues au kétoconazole n'est pas bien connu. À part les cas d'hépatite aiguë, l'observation la plus fréquente est l'apparition d'élévations modérées et asymptomatiques des enzymes hépatiques.

D'autres informations sont fournies dans le résumé des caractéristiques du Ketoconazole HRA 200 mg, comprimés.

Déclaration des effets indésirables

L'ANSM rappelle que les professionnels de santé doivent déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance au centre régional de pharmacovigilance dont ils dépendent géographiquement. Les patients et les associations agréées de patients peuvent également signaler tout effet indésirable à leur centre régional de pharmacovigilance.

Pour plus d'information, consulter la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>

Information médicale

Pour toute question d'ordre médical, vous pouvez contacter le représentant local de HRA Pharma, par téléphone au 01 53 24 81 00 ou par courrier au 14/16 rue des Petits Hôtels, 75010 - Paris.

Je reste à votre disposition et vous prie d'accepter, Cher Confrère, mes sincères salutations,



Emilie PREVOSTO

Responsable européen de la Pharmacovigilance