



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/596737/2014
EMA/H/C/003906

Résumé EPAR à l'intention du public

Ketoconazole HRA

kétoconazole

Le présent document est un résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à Ketoconazole HRA. Il explique de quelle manière l'évaluation du médicament à laquelle l'Agence a procédé l'a conduite à recommander son autorisation au sein de l'UE ainsi que ses conditions d'utilisation. Il ne vise pas à fournir des conseils pratiques sur la façon d'utiliser Ketoconazole HRA.

Pour obtenir des informations pratiques sur l'utilisation de Ketoconazole HRA, les patients sont invités à lire la notice ou à contacter leur médecin ou leur pharmacien.

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

Ketoconazole HRA est un médicament utilisé pour le traitement du syndrome de Cushing chez les adultes et des enfants âgés de plus de 12 ans. Le syndrome de Cushing est une maladie caractérisée par une production excessive de l'hormone cortisol par les glandes surrénales, deux glandes situées au-dessus des reins.

Le principe actif de Ketoconazole HRA est le kétoconazole. Étant donné le faible nombre de patients touchés par le syndrome de Cushing, cette maladie est dite «rare». C'est pourquoi Ketoconazole HRA a reçu la désignation de «médicament orphelin» (médicament utilisé dans le traitement de maladies rares) le 23 avril 2012.

Comment Ketoconazole HRA est-il utilisé?

Ketoconazole HRA est disponible sous forme de comprimés (200 mg). Il n'est délivré que sur ordonnance et le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans le traitement des patients souffrant du syndrome de Cushing qui a accès à des équipements appropriés pour évaluer la réponse du patient.



La dose thérapeutique habituelle est comprise entre 400 mg et 1 200 mg par jour répartie en deux ou trois prises distinctes. La dose est ajustée en fonction des taux de cortisol dans le corps, qui sont mesurés par des analyses régulières de l'urine ou du sang.

La fonction hépatique du patient doit être contrôlée par des tests sanguins avant le début du traitement, puis régulièrement pendant les 6 mois suivants. La fonction hépatique du patient doit également être contrôlée une fois par semaine pendant un mois quand la dose est augmentée. Si les taux d'enzymes hépatiques dans le sang augmentent au-delà de trois fois la valeur maximale normale (un signe d'éventuels problèmes de foie) ou en cas de symptômes tels que perte d'appétit, nausées, vomissements, fatigue, jaunisse, douleurs abdominales (mal au ventre) ou urine foncée qui pourraient suggérer un problème de foie, le traitement doit être arrêté.

Pour plus d'informations, voir la notice.

Comment Ketoconazole HRA agit-il?

Le principe actif de Ketoconazole HRA, le kétoconazole, est une substance bien connue qui est autorisée depuis plusieurs dizaines d'années pour le traitement des infections fongiques. On trouve encore le kétoconazole dans les médicaments topiques (médicaments appliqués sur la peau) pour traiter les infections fongiques. Par contre, les formulations orales (à prendre par la bouche) pour le traitement des infections fongiques ont été suspendues en juillet 2013 à cause du risque de lésion du foie.¹

Le kétoconazole bloque l'activité d'un groupe d'enzymes dans les glandes surrénales qui sont impliquées dans la production de cortisol, telles que la 17 α -hydroxylase ou la 11 β -hydroxylase. Le blocage de la production de cortisol contribuera à faire baisser les taux de cortisol dans le corps, soulageant ainsi les symptômes de la maladie. Le kétoconazole peut également bloquer la production d'autres hormones produites par la glande surrénale qui sont souvent élevées dans le syndrome de Cushing.

Quels sont les bénéfices de Ketoconazole HRA démontrés au cours des études?

Comme le kétoconazole est une substance bien connue et que son utilisation dans le syndrome de Cushing est bien établie, le demandeur a présenté les données de la littérature publiée sur plus de 800 patients souffrant du syndrome de Cushing qui ont été traités par le kétoconazole seul ou associé à d'autres thérapeutiques. La dose moyenne utilisée était de 600 à 800 mg par jour. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité dans ces études de la littérature était le taux de cortisol dans l'urine. Il a été démontré que le traitement par kétoconazole normalise les taux de cortisol urinaire chez 43 à 80 % des patients.

Quels sont les risques associés à l'utilisation de Ketoconazole HRA?

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Ketoconazole HRA sont l'insuffisance surrénale (un taux trop faible des hormones produites par la glande surrénale), les nausées (envie de vomir), les vomissements, les douleurs abdominales (mal au ventre), la diarrhée, le prurit (démangeaisons), les éruptions cutanées et l'augmentation des taux sanguins d'enzymes hépatiques. Les effets indésirables les plus graves sont les problèmes de foie qui peuvent être détectés à un stade précoce grâce à une surveillance régulière.

¹ Dans le cadre d'une procédure de saisine au titre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE. Pour plus d'informations, voir [ici](#).

Ketoconazole HRA ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une maladie hépatique ou dont les taux sanguins d'enzymes hépatiques sont supérieurs à une certaine valeur limite. Il ne doit pas non plus être utilisé chez les femmes enceintes ou allaitantes ou chez les patients qui présentent une prolongation de QTc (perturbation de l'activité électrique du cœur). Ketoconazole HRA ne doit pas non plus être utilisé en même temps que certains médicaments qui peuvent accroître le risque d'effets indésirables graves.

Pour une description complète des effets indésirables et des restrictions associés à Ketoconazole HRA, voir la notice.

Pourquoi Ketoconazole HRA est-il approuvé?

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a estimé que les bénéfices de Ketoconazole HRA sont supérieurs à ses risques et a recommandé que l'utilisation de ce médicament au sein de l'UE soit approuvée.

Le CHMP a considéré que l'utilisation de Ketoconazole HRA pour le traitement du syndrome de Cushing était bien établie en pratique médicale et documentée dans la littérature scientifique. De plus, le CHMP a considéré que des options thérapeutiques supplémentaires sont nécessaires pour cette maladie rare.

Concernant sa sécurité, le CHMP a considéré que le risque de problème de foie peut être maîtrisé par des mesures appropriées.

Quelles sont les mesures prises pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Ketoconazole HRA?

Un plan de gestion des risques a été élaboré pour s'assurer que Ketoconazole HRA est utilisé d'une manière aussi sûre que possible. Sur la base de ce plan, des informations de sécurité ont été incluses dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice de Ketoconazole HRA, y compris les précautions à observer par les professionnels des soins de santé et les patients.

Pour obtenir des informations complémentaires, voir le [résumé du plan de gestion des risques](#).

La société qui fabrique Ketoconazole HRA fournira également aux médecins qui utiliseront Ketoconazole HRA une lettre contenant des informations relatives aux risques d'effets indésirables, en particulier de lésions du foie, et à la manière d'utiliser le médicament correctement. La société mettra également en place un registre de patients traités par Ketoconazole HRA afin de surveiller la sécurité et l'efficacité du médicament.

Autres informations relatives à Ketoconazole HRA:

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne pour Ketoconazole HRA, le 19 novembre 2014.

L'EPAR complet et le résumé du plan de gestion des risques relatifs à Ketoconazole HRA sont disponibles sur le site web de l'Agence, sous: ema.europa.eu/Find/medicine/Human/medicines/European_public_assessment_reports. Pour plus d'informations sur le traitement par Ketoconazole HRA, veuillez consulter la notice (également comprise dans l'EPAR) ou contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Le résumé de l'avis du comité des médicaments orphelins relatif à Ketoconazole HRA est disponible sur le site web de l'Agence, sous: ema.europa.eu/Find/medicine/Human/medicines/Rare_disease/designation.

Dernière mise à jour du présent résumé: 11-2014.