

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr**TEVA-KETOCONAZOLE

(Comprimés de kétoconazole, USP à 200 mg)

Antifongique

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court,  
Toronto, Ontario  
Canada M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Date de révision:  
Le 7 mars 2014

N° de contrôle de la présentation : 172076

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **PrTEVA-KETOCONAZOLE**

(Comprimés de kétoconazole, USP à 200 mg)

### **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Antifongique

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Des études *in vitro* suggèrent que les propriétés antifongiques du kétoconazole peuvent être liées à sa capacité d'inhiber la synthèse de l'ergostérol, constituant de la membrane cellulaire des levures et des champignons. En l'absence de ce stérol essentiel, la membrane cellulaire des levures et des champignons subit des altérations morphologiques qui se manifestent par des inclusions membraneuses entre la paroi cellulaire et la membrane plasmatique. Cette inhibition de la synthèse de l'ergostérol est attribuée à une perturbation des réactions intervenant dans l'élimination du groupe méthyle du lanostérol en position 14 $\alpha$ , précurseur de l'ergostérol.

Le tableau I ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimé de kétoconazole à 200 mg — TEVA-KETOCONAZOLE et NIZORAL<sup>®</sup> — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative à deux traitements comportant l'administration d'une dose unique des médicaments.

**Tableau I — Paramètres pharmacocinétiques du kétoconazole**

	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)		
	TEVA- KETOCONAZOLE (1 x 200 mg)	NIZORAL <sup>®**</sup> (1 x 200 mg)	Rapport des moyennes géométriques (%)
ASC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	14045 14721 (36)	14045 15066 (44)	100
ASC <sub>I</sub> (ng•h/mL)	14328 15027 (35)	14328 15333 (43)	100
C <sub>max</sub> (ng/mL)	3944 4042 (21)	3828 3915 (22)	103
t <sub>max</sub> * (h)	1,44 (41)	1,59 (50)	—
t <sub>1/2</sub> * (h)	1,52 (19)	1,60 (20)	—
* Les paramètres t <sub>max</sub> et t <sub>1/2</sub> sont exprimés sous forme de moyenne arithmétique (écart-type).			
** Comprimés NIZORAL <sup>®</sup> à 200 mg (Janssen Pharmaceutica Inc., Canada)			

### **INDICATIONS**

Le kétoconazole peut être indiqué chez les patients normaux, prédisposés ou immunodéprimés pour le traitement d'infections fongiques générales graves ou mettant en danger la vie du patient lorsque les autres types de traitement ne conviennent pas ou n'ont pas donné de résultats : candidose générale, candidose cutanéomuqueuse chronique; coccidioïdomycose, paracoccidioïdomycose, histoplasmosse et chromomycose.

L'utilisation du kétoconazole peut également être envisagée pour le traitement de dermatophytoses récidivantes ne répondant pas aux autres formes de traitement.

Le type de microorganisme à l'origine de l'infection doit être identifié, mais le traitement peut être amorcé avant l'obtention des résultats de laboratoire si le tableau clinique le justifie.

**À noter :** La pénétration du kétoconazole dans le SNC étant faible, son emploi dans le traitement d'infections fongiques du SNC n'est pas recommandé.

### **CONTRE-INDICATIONS**

TEVA-KETOCONAZOLE (kétoconazole) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au médicament ou souffrant de dysfonction hépatique.

TEVA-KETOCONAZOLE est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer, à moins que celles-ci n'utilisent une forme de contraception efficace.

L'administration concomitante de comprimés de kétoconazole et de terfénadine (désormais retirée du marché canadien) est contre-indiquée. En effet, le kétoconazole peut inhiber le métabolisme de la terfénadine, entraînant ainsi une augmentation des taux plasmatiques de terfénadine. Or une augmentation des taux plasmatiques de terfénadine peut prolonger l'intervalle QT. Des accidents cardiovasculaires graves, dont le décès, l'arrêt cardiaque, des torsades de pointes et d'autres dysrythmies ventriculaires, ont été signalés chez des patients recevant de la terfénadine en association avec du kétoconazole.

L'administration concomitante d'astémizole (désormais retiré du marché canadien) et de kétoconazole oral est contre-indiquée. En effet, les données pharmacocinétiques indiquent que le kétoconazole oral inhibe le métabolisme de l'astémizole, entraînant ainsi une augmentation des taux plasmatiques d'astémizole et de son métabolite actif, le desméthylastémizole, ce qui peut prolonger l'intervalle QT.

L'administration concomitante de kétoconazole oral et de cisapride (désormais retiré du marché canadien) est contre-indiquée en raison du fait que cette association a entraîné une augmentation marquée des concentrations plasmatiques de cisapride ainsi qu'un allongement de l'intervalle QT. Dans de rares cas, cette interaction a été associée à l'arythmie ventriculaire et aux torsades de pointes.

Les patients qui prennent des comprimés de kétoconazole ne doivent pas utiliser de midazolam ou de triazolam par voie orale. En effet, les données pharmacocinétiques montrent que les concentrations de midazolam sont plus élevées et qu'elles le demeurent plus longtemps lorsque ce médicament est administré par voie orale en concomitance avec du kétoconazole oral plutôt qu'avec un placebo. En outre, une augmentation et une prolongation de l'effet hypnotique du midazolam ont été observées dans ces circonstances. Cette interaction peut s'expliquer par le fait que le midazolam et le kétoconazole sont tous deux métabolisés par la même isoenzyme (CYP3A4) du cytochrome P<sub>450</sub>. Des effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques semblables ont été observés avec le triazolam, qui est lui aussi métabolisé principalement par le CYP3A4 (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Les données pharmacocinétiques indiquent qu'un autre antifongique oral, l'itraconazole, inhibe le métabolisme des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, comme la lovastatine. L'administration concomitante d'itraconazole et de lovastatine entraîne une augmentation prolongée des concentrations plasmatiques de la lovastatine et de son métabolite acide actif, ce qui peut augmenter le risque de myalgie diffuse et de rhabdomyolyse. Compte tenu de la ressemblance entre la structure de l'itraconazole et celle du kétoconazole, les patients sous kétoconazole ne devraient pas recevoir de lovastatine ou d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase pendant leur traitement.

## **MISES EN GARDE**

### **Mises en garde et précautions importantes**

L'administration de kétoconazole oral est associée à des cas d'hépatotoxicité, dont certains mortels. Les patients qui reçoivent ce médicament doivent être informés de ce risque par le fournisseur de soins de santé et être suivis de près (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Toxicité hépatique**

**Les comprimés de kétoconazole étant indiqués pour le traitement d'infections fongiques générales graves ou menaçant le pronostic vital, leur emploi pour les infections légères ou modérées n'est pas à envisager.**

**Le kétoconazole a été associé à de rares cas d'hépatotoxicité grave, comprenant l'insuffisance hépatique et le décès. Dans certains de ces cas, les patients ne présentaient ni hépatopathie préexistante, ni affection médicale sérieuse sous-jacente. Des cas d'hépatotoxicité et de décès ont également été signalés aux doses recommandées ainsi qu'avec des traitements de plus de 10 jours.**

La fonction hépatique de tous les patients qui reçoivent des comprimés de kétoconazole doit faire l'objet d'une surveillance. Les épreuves doivent être effectuées avant le début du traitement, puis après deux et quatre semaines, et une fois par mois par la suite. Le traitement doit être interrompu si la valeur de l'un ou l'autre des paramètres de la fonction hépatique s'élève à plus de trois fois la limite supérieure de la normale.

Des hausses passagères mineures des enzymes hépatiques ont été observées durant le traitement par le kétoconazole en comprimés. Toute anomalie persistante des enzymes hépatiques commande l'interruption du traitement. Il en va de même si l'anomalie s'aggrave ou si elle est associée à des symptômes d'hépatotoxicité.

Tout signe ou symptôme clinique cadrant avec une hépatopathie — comme de l'anorexie, des nausées, des vomissements, un ictère, de la fatigue, des douleurs abdominales, des urines foncées ou des selles pâles — commande l'arrêt du traitement ainsi que la réalisation d'une exploration fonctionnelle hépatique.

Les patients qui reçoivent du kétoconazole en concomitance avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques doivent être surveillés de près, en particulier s'ils sont appelés à suivre un traitement prolongé ou ont des antécédents de consommation importante d'alcool. Les autres facteurs d'augmentation du risque d'hépatite sont notamment le fait d'être une femme de plus de 50 ans, d'avoir des antécédents d'hépatopathie ou de présenter une intolérance connue aux médicaments.

### **Effets hormonaux et métaboliques**

Une diminution dose-dépendante des taux de testostérone sérique a été observée chez des sujets masculins ayant reçu une dose unique de kétoconazole de 200 mg, 400 mg ou 600 mg lors d'études cliniques, mais ces taux sont retournés à leurs valeurs initiales 8 à 24 heures plus tard. L'administration chronique (12 mois) de doses quotidiennes de 200 mg de kétoconazole n'a pas réduit les taux de testostérone de façon significative, mais l'administration de doses élevées (1200 mg/jour) à des sujets masculins a abaissé les taux sériques de testostérone à un niveau comparable à celui observé chez des hommes castrés (24 ng/dL). Cette réduction, qui s'est produite en moins de 24 heures, s'est maintenue pendant toute la durée du traitement (3 à 10 mois). Des cas d'oligospermie et d'azoospermie ont été signalés chez des sujets ayant reçu des doses thérapeutiques ou supérieures. Chez 6 sujets de sexe féminin en bonne santé, l'administration d'une dose unique de 400 mg de kétoconazole durant la dernière partie de la phase folliculaire et d'une autre dose de 400 mg au cours de la phase lutéale a provoqué une chute de 38 % du 17 $\beta$ -œstradiol ainsi qu'une augmentation de 50 % de la progestérone durant la phase folliculaire, et une chute de 61 % du 17 $\beta$ -œstradiol ainsi qu'une augmentation de 94 % de la progestérone durant la phase lutéale. Étant donné l'incidence du kétoconazole sur la synthèse des stéroïdes, les effets nocifs possibles sur la puberté et/ou la fécondité doivent être pris en considération lorsqu'on envisage un traitement au long cours chez les enfants.

L'administration d'une dose orale unique de 200 mg de kétoconazole n'a entraîné aucun effet sur les taux de cortisol chez l'être humain. Par contre, une légère chute, non significative, du cortisol basal a été observée après l'administration d'une dose unique de 400 mg ou de 600 mg, ce dernier étant passé de 11,7  $\mu$ g/dL à respectivement 9,3 et 8,1  $\mu$ g/dL. Une baisse significative mais réversible de la réponse du cortisol à la corticotrophine a été observée à la suite de l'administration d'une dose unique de kétoconazole de 400 mg ou de 600 mg, les taux étant passés de 25,4  $\mu$ g/dL à respectivement 15,7 et 13,5  $\mu$ g/dL. L'administration chronique (1 à 34 mois) de doses de 800 mg ou de 1200 mg de kétoconazole a altéré la capacité de la glande surrénale à produire du cortisol, cependant, aucun signe d'insuffisance surrénalienne franche n'a été observé. Les taux de cortisol doivent être surveillés régulièrement chez les patients prédisposés à l'insuffisance surrénalienne, de même que chez ceux dont la fonction surrénalienne est limitée ou qui subissent un stress prolongé, comme lors d'un séjour à l'unité de soins intensifs. Chez des sujets de sexe masculin, l'administration d'une dose de 1200 mg/jour a entraîné une chute importante des taux d'androgènes surrénaliens (androstènedione et déhydroépiandrostérone).

Étant donné que les effets du kétoconazole sur la synthèse des hormones ne sont pas entièrement connus, on recommande d'y repenser par deux fois avant de prescrire du kétoconazole pour une période prolongée.

D'après les résultats d'études de toxicité au cours desquelles des rats ont reçu des doses de kétoconazole de 160 mg/kg par voie alimentaire, le kétoconazole entraîne une augmentation de la fragilité des os chez les femelles. Par conséquent, les patients susceptibles de présenter une augmentation de la fragilité osseuse, comme les femmes ménopausées et les personnes âgées, ne devraient pas recevoir de doses supérieures aux doses thérapeutiques (400 mg/jour). Étant donné que le kétoconazole peut perturber la synthèse des stéroïdes et le métabolisme de la vitamine D, son emploi doit être considéré avec soin chez les enfants. Le calcium et le phosphore sériques doivent être mesurés périodiquement chez les patients qui reçoivent un traitement au long cours.

L'administration de <sup>3</sup>H-kétoconazole à des femelles gravides lors d'études menées chez le rat et le cobaye montre que ce médicament traverse le placenta. Si, chez le rat, les taux de radioactivité totale observés chez les fœtus étaient 6 fois plus faibles que les taux placentaires, en revanche, les taux de médicament intact dans le fœtus étaient 3,5 fois plus faibles. Les concentrations de radioactivité dans l'amnios indiquent que le kétoconazole n'est éliminé de cette membrane que très lentement. Chez les patientes enceintes, les conséquences du passage transplacentaire du kétoconazole doivent être considérées avec circonspection.

## **PRÉCAUTIONS**

Les patients doivent être avertis de signaler tout signe ou symptôme évocateur de dysfonction hépatique — p. ex. fatigue inhabituelle, anorexie, nausées et/ou vomissements, ictère, urines foncées et selles pâles —, afin que des épreuves biochimiques appropriées puissent être faites (voir MISES EN GARDE).

Étant donné l'incidence du kétoconazole sur la synthèse des stéroïdes, le risque d'effets délétères sur la puberté et/ou la fécondité doit être soigneusement évalué si l'on envisage un traitement au long cours chez un enfant. Des réactions anaphylactiques accompagnées d'œdème de Quincke grave ont été signalées avec le kétoconazole. Étant donné la possibilité d'une sensibilité croisée avec le miconazole, on recommande d'être prudent lorsqu'on administre du kétoconazole à un patient ayant des antécédents d'hypersensibilité au miconazole.

Emploi chez les patients atteints d'hypochlorhydrie : Le kétoconazole est moins bien absorbé lorsque l'acidité du milieu gastrique est plus faible que d'habitude. Par conséquent, chez les patients qui prennent également des antiacides (p. ex. hydroxyde d'aluminium), l'administration de ces agents devrait avoir lieu au moins deux heures après la prise de TEVA-KETOCONAZOLE (kétoconazole). Chez les personnes souffrant d'achlorhydrie — comme certains sidatiques et certains patients recevant des agents qui suppriment la sécrétion d'acide gastrique (p. ex. antagonistes H<sub>2</sub>, inhibiteurs de la pompe à protons) —, on recommande d'administrer TEVA-KETOCONAZOLE avec une boisson au cola.

Emploi chez les femmes nubiles : Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par le kétoconazole.

Emploi durant la grossesse : Le kétoconazole, a-t-on montré, est tératogène (syndactylie, oligodactylie, anomalies morphologiques de la tête et des jambes) chez le rat à la dose de 80 mg/kg (administration à même les aliments). Par gavage, il n'a pas fallu plus de 10 mg/kg pour que des signes de toxicité maternelle et embryonnaire se manifestassent chez le rat. On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration du kétoconazole chez la femme enceinte, mais chez le rat et le cobaye, l'expérience montre que le kétoconazole traverse le placenta et qu'il n'est éliminé des membranes fœtales que très lentement.

Avant d'administrer du kétoconazole à une femme enceinte, il faut considérer très attentivement les risques qu'un tel traitement comporte pour la mère et le fœtus.

Emploi durant l'allaitement : Le kétoconazole étant excrété dans le lait maternel, les mères qui nourrissent leur enfant au sein doivent cesser d'allaiter ainsi avant de commencer un traitement par le kétoconazole.

Emploi chez les enfants : L'emploi des comprimés de kétoconazole n'a pas été étudié systématiquement chez les enfants d'un âge donné et, chez ceux de moins de 2 ans, il n'existe pour ainsi dire aucune information. Le kétoconazole ne devrait donc être utilisé chez les enfants que si les bienfaits potentiels surpassent les risques éventuels (voir MISES EN GARDE). L'administration de kétoconazole chez les enfants commande la prudence et doit être accompagnée d'une surveillance des paramètres hématologiques et de la fonction hépatique. Étant donné que le kétoconazole peut perturber la synthèse des stéroïdes et le métabolisme de la vitamine D, l'emploi du kétoconazole doit être considéré avec soin chez les enfants. Un compte rendu a fait état de l'apparition d'une hypoparathyroïdie chez un enfant de 6 ans sous traitement prolongé par le kétoconazole. Le calcium et le phosphore sériques doivent être mesurés périodiquement chez les patients qui reçoivent un traitement au long cours.

### Interactions médicamenteuses

#### **Aperçu**

Le kétoconazole est un inhibiteur du CYP3A4, ce qui peut donner lieu aux interactions médicamenteuses suivantes (voir le tableau II ci-dessous) :

1. Le kétoconazole peut produire une diminution de l'élimination des médicaments métabolisés par le CYP3A4, entraînant ainsi une augmentation des concentrations plasmatiques de ces agents en cas d'administration concomitante. L'augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments peut en accroître ou en prolonger les effets thérapeutiques ainsi que les effets indésirables. Il convient donc, lorsque cela est possible, de mesurer les concentrations plasmatiques et d'ajuster la posologie de ces médicaments une fois amorcée l'administration du kétoconazole. On recommande en outre de surveiller les signes et symptômes cliniques d'augmentation ou de prolongation des effets pharmacologiques si cela s'avère approprié. En fonction de la dose et de la durée du traitement, les concentrations plasmatiques de kétoconazole diminuent graduellement (en particulier chez les patients souffrant de cirrhose hépatique ou recevant des inhibiteurs du CYP3A4) après l'interruption du traitement. Ces considérations sont particulièrement importantes lorsqu'on amorce un traitement par des médicaments dont le métabolisme est affecté par le kétoconazole.
2. Les inducteurs du CYP3A4 pouvant produire une diminution des concentrations plasmatiques de kétoconazole, il est possible que le kétoconazole soit inefficace chez les patients qui reçoivent l'un de ces agents en concomitance. On recommande donc de ne pas administrer de tels agents en même temps que du kétoconazole.
3. Les concentrations plasmatiques de kétoconazole peuvent être plus élevées en présence d'autres agents qui inhibent le CYP3A4, c'est pourquoi les signes et symptômes d'augmentation ou de prolongation des effets pharmacologiques du kétoconazole doivent être surveillés de près chez les patients qui reçoivent l'un de ces agents en concomitance.

## Interactions médicament-médicament

**Tableau II — Médicaments susceptibles de modifier les concentrations plasmatiques de kétoconazole ou dont les concentrations plasmatiques pourraient varier en présence de kétoconazole<sup>1</sup>**

<b>Augmentation des concentrations plasmatiques en présence de kétoconazole</b>	
Antiarythmiques	digoxine, dofétilide, quinidine, disopyramide
Anticonvulsivants	carbamazépine
Antihistaminiques	terfénadine <sup>2,3</sup> , astémizole <sup>2,3</sup>
Antimycobactériens	rifabutine
Antinéoplasiques	busulfan, docétaxel, alcaloïdes de la pervenche
Antipsychotiques	pimozide
Benzodiazépines	alprazolam, diazépam, midazolam <sup>2</sup> , triazolam <sup>2</sup>
Bloqueurs des canaux calciques	dihydropyridines (nisoldipine comprise), vérapamil
Alcaloïdes de l'ergot	dihydroergotamine, ergométrine (ergonovine), ergotamine, méthylergométrine (méthylergonovine)
Modificateurs de la motilité gastro-intestinale	cisapride <sup>2,3</sup>
Glucocorticoïdes	budésone, dexaméthasone, méthylprednisolone, fluticasone
Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase	atorvastatine, cérvastatine, lovastatine <sup>2</sup> , simvastatine <sup>2</sup>
Antagonistes des récepteurs 5-HT <sub>1</sub>	élétriptan
Immunodépresseurs	cyclosporine, tacrolimus, sirolimus
Hypoglycémiant oraux	hypoglycémiant oraux (p. ex. repaglinide)
Inhibiteurs de la protéase	indinavir, ritonavir, saquinavir
Anticoagulants oraux	warfarine
Autres agents	alfentanil, buspirone, trimétrexate, trazodone, fentanyl, lévaccétylméthadol (lévométhadyl), halofantrine, cilostazol, méthadone
<b>Diminution des concentrations plasmatiques de kétoconazole</b>	
Anticonvulsivants	carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne
Antimycobactériens	isoniazide, rifabutine, rifampine
Agents qui suppriment ou neutralisent l'acidité gastrique	antiacides, antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> , inhibiteurs de la pompe à protons
INNTI	névirapine
<b>Augmentation des concentrations plasmatiques de kétoconazole</b>	
Macrolides antibiotiques	clarithromycine, érythromycine
Inhibiteurs de la protéase	indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir

1 Liste non exhaustive.

2 Contre-indiqué avec le kétoconazole (voir ci-dessous ainsi que **CONTRE-INDICATIONS**).

3 Non commercialisé au Canada.

## Généralités

Le kétoconazole inhibe le métabolisme de la terféfadine (produit désormais retiré du marché canadien), ce qui en augmente les concentrations plasmatiques et retarde l'élimination de son métabolite acide. L'augmentation des concentrations plasmatiques de terféfadine ou de son métabolite peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les données pharmacocinétiques indiquent que le kétoconazole oral inhibe le métabolisme de l'astémizole (produit désormais retiré du marché canadien), d'où une augmentation des concentrations plasmatiques de l'astémizole et de son métabolite actif, le desméthylastémizole, pouvant donner lieu à une prolongation de l'intervalle QT (voir CONTRE-INDICATIONS).

Les données pharmacocinétiques obtenues chez l'être humain indiquent que le kétoconazole oral peut inhiber le métabolisme du cisapride (produit désormais retiré du marché canadien), augmentant du coup sa demi-vie et ses concentrations plasmatiques ainsi que son ASC, qui accuse une hausse moyenne de 8 fois. Les données suggèrent que l'administration concomitante de kétoconazole oral et de cisapride peut entraîner une prolongation de l'intervalle QT à l'ÉCG (voir CONTRE-INDICATIONS).

L'ASC et la  $C_{\max}$  moyennes de la loratadine observées après l'administration concomitante de 200 mg *bid* de kétoconazole oral et d'une dose de 20 mg de loratadine chez 11 sujets ont accusé une augmentation de respectivement  $302\% \pm 142\%$  (ÉT) et  $251\% \pm 68\%$  (ÉT) par rapport à celles observées avec un placebo en guise d'agent concomitant. Dans le cas de la descarboéthoxyloratadine, un métabolite actif, les hausses moyennes correspondantes étaient de  $155\% \pm 27\%$  (ÉT) pour l'ASC et de  $141\% \pm 35\%$  (ÉT) pour la  $C_{\max}$ . Cependant, aucune variation de l'intervalle QTc n'a été observée en lien avec ces interactions médicamenteuses sur les ÉCG enregistrés 2, 6 et 24 heures après l'administration concomitante des médicaments. De plus, aucune différence cliniquement significative n'a été observée relativement aux effets indésirables survenus lors de l'administration de la loratadine avec, ou sans kétoconazole.

Les données pharmacocinétiques suggèrent que le kétoconazole oral pourrait inhiber le métabolisme du midazolam oral. En effet, chez 9 sujets ayant reçu un prétraitement consistant en l'administration de 400 mg de kétoconazole une fois par jour pendant 4 jours, l'ASC<sub>0-4</sub> du midazolam était 15 fois plus élevée, la  $C_{\max}$ , environ 4 fois plus élevée et la demi-vie, environ 3 fois plus longue. Une augmentation et une prolongation des effets sédatifs ont également été observées. De semblables effets pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont été observés avec le triazolam, médicament qui est lui aussi métabolisé principalement par le CYP3A4. Ainsi, chez 9 sujets également, l'administration préalable de 400 mg de kétoconazole pendant 4 jours a entraîné une augmentation de l'ASC<sub>0-4</sub> du triazolam de 22 fois, une hausse de la  $C_{\max}$  de 3 fois et une prolongation de la demi-vie de 6 fois. Le midazolam et le triazolam ne devraient donc pas être utilisés chez les patients sous kétoconazole (voir CONTRE-INDICATIONS). Des précautions particulières doivent être prises en cas d'administration IV de midazolam, car les effets sédatifs de cet agent peuvent être prolongés.

Un compte rendu fait état d'une potentialisation de l'action de la warfarine par le kétoconazole. La possibilité d'une diminution brusque des taux de prothrombine doit être envisagée chez les patients qui reçoivent du kétoconazole et un anticoagulant coumarinique (antivitamine K) en

concomitance, et, outre que les effets anticoagulants du traitement doivent être surveillés de plus près, la dose de warfarine doit être ajustée en conséquence.

D'autre part, certains comptes rendus font état d'une diminution des besoins en insuline chez des diabétiques recevant du kétoconazole. Les besoins en insuline doivent être évalués plus fréquemment chez les patients qui reçoivent du kétoconazole en concomitance avec leur insulinothérapie, l'antifongique pouvant avoir un effet d'épargne sur l'insuline.

Une interaction a été signalée entre le kétoconazole et la phénytoïne chez un patient qui recevait ces deux agents en concomitance. Cette interaction complexe résulte de l'effet opposé de chacun des agents sur les enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> : ainsi, tandis que le kétoconazole tend à inhiber ce système enzymatique, la phénytoïne l'induit, ce qui entraîne soit une augmentation, soit une diminution de la concentration plasmatique de chacun des médicaments.

De rares cas de réaction de type disulfirame ont été signalés par suite d'une interaction entre le kétoconazole et l'alcool, réaction caractérisée par des bouffées vasomotrices, une éruption cutanée, un œdème périphérique, des nausées et des céphalées. Tous ces symptômes ont néanmoins disparu au bout de quelques heures.

Les données pharmacocinétiques indiquent qu'un autre antifongique oral, l'itraconazole, inhibe le métabolisme des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, comme la lovastatine. L'administration concomitante d'itraconazole et de lovastatine entraîne une augmentation prolongée des concentrations plasmatiques de la lovastatine et de son métabolite acide actif, ce qui peut augmenter le risque de myalgie diffuse et de rhabdomyolyse. Compte tenu de la ressemblance entre la structure de l'itraconazole et celle du kétoconazole, les patients sous kétoconazole ne devraient pas recevoir de lovastatine ou d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase pendant leur traitement.

### **EFFETS INDÉSIRABLES**

Des décès, qui peuvent ou non avoir été liés au médicament, sont survenus lors des essais cliniques sur le kétoconazole.

Appareil digestif : Dyspepsie, nausées et/ou vomissements (3 %), hémorragie GI (< 1 %), douleur abdominale (1,2 %), diarrhée (< 1 %).

Peau : Prurit (1,5 %), alopecie (< 1 %), purpura (< 1 %), éruptions (< 1 %), dermatite (< 1 %).

SNC : Céphalée, étourdissements, somnolence, tremblements, nervosité, paresthésie, rares cas (< 1 % au total) d'augmentation de la pression intracrânienne.

Système endocrinien : Gynécomastie (< 1 %), augmentation dose-dépendante des taux sériques de testostérone, diminution du taux de cortisol basal et de cortisol stimulé par la corticotrophine, augmentation des taux sériques de 17-OH-progestérone et diminution des 17-cétostéroïdes urinaires, hypoparathyroïdie.

Appareil génito-urinaire : Oligospermie et azospermie, impuissance, perte de la libido, irrégularités menstruelles.

Fonction hématopoïétique : Thrombocytopenie, éosinophilie, diminution de l'hématocrite, anémie, leucopénie, neutropénie (< 1 %).

Fonction hépatique : Dysfonction hépatocellulaire idiosyncrasique (< 0,01 %, voir MISES EN GARDE), hausse transitoire des enzymes hépatiques. Trois patients atteints de coma hépatique sont décédés; dans deux cas, le traitement par le kétoconazole n'avait pas été interrompu malgré la présence de symptômes d'ictère, tandis que dans le troisième, l'arrêt du traitement n'y a rien fait.

Effets divers : Fièvre et frissons, photophobie, réactions allergiques idiosyncrasiques, choc anaphylactique, dyspnée profonde, arthralgie, sensation de détachement (à 800 mg/jour), dépôts cornéens, expansion de cataracte (< 1 %).

### **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.
---

En cas de surdosage accidentel de kétoconazole, la victime peut être traitée par des mesures de soutien, lesquelles comprennent le lavage gastrique (dans l'heure suivant le surdosage) au moyen de bicarbonate de sodium. Du charbon activé peut être administré si l'on considère cette mesure comme appropriée. Le kétoconazole, a-t-on signalé, ne serait pas dialysable.

### **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**Adultes :** La posologie de TEVA-KETOCONAZOLE (kétoconazole) est de 200 mg une fois par jour. Dans le cas des patients qui n'obtiennent pas de soulagement à cette dose (voir le tableau III), il se peut que le dosage biologique indique que les taux plasmatiques de kétoconazole sont insuffisants (< 1 µg/mL), auquel cas la dose peut être portée à 400 mg. Les taux sanguins de kétoconazole peuvent également être déterminés par CLHP.

La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 400 mg.

La durée du traitement par le kétoconazole oral doit cadrer avec le caractère grave ou récalcitrant de l'infection fongique. En raison du risque d'hépatotoxicité, l'emploi du kétoconazole ne doit pas être envisagé dans les cas d'infections légères ou modérées. Le traitement par le kétoconazole ne doit être amorcé qu'à partir du moment où l'infection a été documentée non seulement sur le plan clinique, mais également par des cultures en laboratoire.

**Tableau III — Infection et durée du traitement**

Infection	Durée de traitement recommandée <sup>a</sup>	Délai de réponse <sup>b</sup>
<u>Dermatophytoses récalcitrantes graves</u>		
Dermatomycoses	4 – 6 semaines	4 semaines
Mycoses du cuir chevelu	4 – 8 semaines	4 semaines
Candidose cutanéomuqueuse chronique	6 – 12 mois	4 mois
Onychomycose	6 – 12 mois	3 mois
<u>Mycoses profondes<sup>c</sup></u>		
Candidose générale	2 – 4 semaines	4 semaines
Paracoccidioïdomycose	2 – 4 mois	2 mois
Coccidioïdomycose	> 6 mois	6 mois
Histoplasmosse	2 – 4 mois	2 mois
Chromomycose	> 6 mois	3 mois

- a. La décision finale quant à la durée du traitement d'un patient donné doit reposer si possible sur la réponse clinique et mycologique.
- b. La posologie peut être portée jusqu'à la dose maximale recommandée si aucune réponse n'a été observée durant cette période.
- c. Dans les cas de mycose profonde, le traitement doit être poursuivi au moins 1 semaine après l'éradication apparente du mycète infectieux.

Le kétoconazole doit être pris une fois par jour, pendant un repas. L'administration concomitante d'agents qui inhibent la sécrétion d'acide gastrique doit être évitée, car la dissolution du kétoconazole requiert un pH acide. Chez les patients qui prennent également des antiacides (p. ex. hydroxyde d'aluminium), l'administration de ces agents devrait avoir lieu au moins deux heures après la prise de TEVA-KETOCONAZOLE. Chez les personnes souffrant d'achlorhydrie — comme certains sidatiques et certains patients recevant des agents qui suppriment la sécrétion d'acide gastrique (p. ex. antagonistes H<sub>2</sub>, inhibiteurs de la pompe à protons) —, on recommande d'administrer TEVA-KETOCONAZOLE avec une boisson au cola.

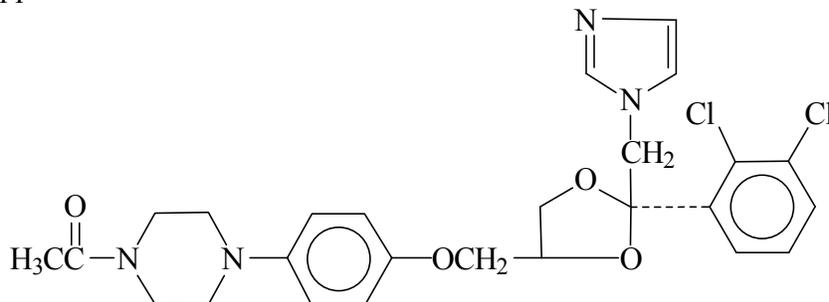
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : Kétoconazole

Dénomination systématique : (±)-cis-1-Acétyl-4-[4-[[2-(2,4-dichlorophényl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)méthyl]-1,3-dioxolan-4-yl]méthoxy]phényl]pipérazine

Formule développée



Formule et masse moléculaires : C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>; 531,44

Description : Le kétoconazole se présente sous forme de poudre cristalline de couleur blanche à crème entièrement soluble dans le chloroforme, le méthanol et l'acide chlorhydrique dilué; il est modérément soluble dans l'isopropanol et l'acétone et pratiquement insoluble dans l'eau.

Composition : TEVA-KETOCONAZOLE (kétoconazole) contient les ingrédients suivants : amidon prégélifié, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

### STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Les doses unitaires doivent être conservées entre 15 °C et 25 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité excessive.

### PRÉSENTATION DES FORMES PHARMACEUTIQUES

TEVA-KETOCONAZOLE (kétoconazole) est offert sous forme de comprimés sécables blanc cassé contenant 200 mg de kétoconazole et portant la marque « 200 » gravée d'un côté ainsi que deux « N » gravés l'un l'autre de part et d'autre de la rainure verticale de l'autre côté. Flacons de 100, 500 ou 1000 comprimés et bandelettes de 100 doses unitaires.

## MICROBIOLOGIE

### In vitro

L'ergostérol est le principal stérol régularisant la perméabilité de la membrane des cellules fongiques et des cellules de levures. Le kétoconazole inhibe la biosynthèse de l'ergostérol et perturbe celle des triglycérides et des phospholipides.

Sur le plan morphologique, les altérations causées par le kétoconazole sont caractérisées par la présence d'inclusions membraneuses anormales entre la paroi cellulaire et la membrane plasmique. L'accumulation intracellulaire de concentrations toxiques de peroxyde d'hydrogène résultant de variations de l'activité des oxydases et peroxydases pourrait contribuer à la détérioration des organites subcellulaires et à la nécrose cellulaire. Chez *Candida albicans*, le kétoconazole inhibe la transformation des blastospores en mycélium, forme envahissante de l'agent pathogène. Cette inhibition facilite la tache (phagocytose) des cellules immunitaires de l'hôte et pourrait être le principal facteur à l'origine de l'éradication de l'infection. Le kétoconazole est fongistatique envers *C. albicans* en faibles concentrations (0,05 µg/mL) et fongicide en concentrations très élevées (> 50 µg/mL).

Le tableau IV ci-après présente la CMI du kétoconazole contre divers mycètes et levures.

**Tableau IV — Concentration minimale inhibitrice du kétoconazole contre divers mycètes et levures**

Microorganisme	N <sup>bre</sup> de souches testées	Plage de CMI (µg/mL)
<b>Dermatophytes</b>		
<i>Microsporium canis</i>	24	0,1 – 64
<i>Microsporium audouini</i>	4	2 – 64
<i>Microsporium gypseum</i>	9	0,1 – 64
<i>Microsporium cookie</i>	1	1
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	24	0,1 – 20
<i>Trichophyton rubrum</i>	75	10 <sup>-5</sup> – 128
<i>Trichophyton labelloid</i>	1	1
<i>Trichophyton schænleini</i>	1	1
<i>Trichophyton tonsurans</i>	35	0,25 – 16
<i>Epidermophyton floccosum</i>	23	0,1 – 8
<i>Trichophyton verrucosum</i>	8	0,1 – 1
<i>Trichophyton violaceum</i>	3	1
<b>Levures</b>		
<i>Candida albicans</i>	472	0,02 – 80
<i>Candida tropicalis</i>	45	0,1 – 80
<i>Candida pseudotropicalis</i>	2	25 – 50
<i>Candida guilliermondii</i>	4	0,4 – 50
<i>Candida krusei</i>	14	0,2 – 31
<i>Candida parapsilosis</i>	18	0,2 – 64
<i>Candida stellatoidea</i>	1	0,8
<i>Cryptococcus neoformans</i>	39	0,1 – 32

<i>Torulopsis glabrata</i>	124	0,8 – 64
<i>Rhodotorula mucilanginosa</i>	1	0,1
<i>Trichosporon cutaneum</i>	1	0,1
<b>Mycètes dimorphes</b>		
<i>Blastomyces dermatitidis</i>	26	0,1 – 2
<i>Coccidioides immitis</i>	30	0,1 – 0,8
<i>Histoplasma capsulatum</i>	26	0,1 – 0,5
<i>Paracoccidioides brasiliensis</i>	5	0,002 – 0,1
<b>Eumycètes</b>		
<i>Acremonium falciforme</i>	1	10
<i>Madurella grisea</i>	1	0,1
<i>Madurella mycetomi</i>	1	0,1
<i>Petriellidium boydii</i>	23	0,1 – 4
<b>Actinomycètes</b>		
<i>Actinomadura madurae</i>	2	10 – 25
<i>Nocardia asteroides</i>	1	1
<i>Nocardia brasiliensis</i>	2	10 – 32
<i>Nocardia cavea</i>	1	1
<i>Streptomyces</i> sp.	1	10
<b>Phycomycètes</b>		
<i>Absidia corymbifera</i>	1	1
<i>Rhizopus nigricans</i>	1	100
<i>Saprolegnia</i> sp.	1	1
<b>Mycètes divers</b>		
<i>Aspergillus flavus</i>	2	1
<i>Aspergillus fumigatus</i>	55	1 – 100
<i>Aspergillus glaucus</i>	1	1
<i>Aspergillus nidulans</i>	1	1
<i>Aspergillus niger</i>	6	1 – 16
<i>Aspergillus terreus</i>	3	1
<i>Aspergillus</i> sp.	3	5,5 – 100
<i>Geotrichum candidum</i>	1	1
<i>Piedraia hortai</i>	1	0,1
<i>Sporothrix schenckii</i>	23	0,1 – 16
Dematiacées <sup>a</sup>	29	0,1 – 64

<sup>a</sup> *Cladosporium* sp., *Fonsecaea* sp. et *Phialophora* sp.

Une résistance au kétoconazole est apparue au cours d'une période de un an chez deux patients traités en raison de candidose cutanéomuqueuse, cependant, la sensibilité *in vitro* du microorganisme n'a pas été déterminée avec la même technique avant le traitement et après.

### In vivo

Le kétoconazole a été étudié dans toute une gamme d'infections expérimentales chez l'animal, certaines à levures et d'autres à dermatophytes ou à mycètes dimorphes. L'efficacité thérapeutique du médicament contre *Candida albicans* a été démontrée chez le rat, la souris, le cobaye, le lapin, la dinde et le poulet. L'efficacité contre *Trichophyton mentagrophytes* et *Microsporum canis* a été démontrée chez le cobaye et dans le cas de *Coccidioides immitis*,

*Blastomyces dermatitidis*, *Cryptococcus neoformans* et *Histoplasma capsulatum*, l'efficacité thérapeutique du kétoconazole a été démontrée chez la souris.

## **PHARMACOLOGIE**

### Pharmacocinétique chez l'animal

L'absorption, les taux plasmatiques et l'élimination d'une dose unique de 10 mg/kg de <sup>3</sup>H-kétoconazole administrée par voie orale à des animaux à jeun ont été étudiés chez des rats Wistar mâles, des cobayes mâles albinos, des lapins mâles New Zealand et des beagles femelles.

L'absorption et l'élimination peuvent être décrites par un modèle monocompartmental et une cinétique d'ordre un. Chez le rat, on a montré que le métabolisme hépatique du kétoconazole diffère selon le sexe de l'animal. Ainsi, l'administration d'une dose orale unique de 20 mg/kg de <sup>3</sup>H-kétoconazole a donné lieu à des concentrations plasmatiques de pointe d'environ 30 à 35 µg/mL après 15 minutes à 1 heure chez les mâles, tandis que chez les femelles, ces concentrations maximales n'ont été observées qu'au bout de une à quatre heures. L'élimination, au cours de la phase alpha, a été plus rapide chez les mâles ( $t_{1/2\alpha} = 2,4$  h) que chez les femelles ( $t_{1/2\alpha} = 5,4$  h), et la formation de T<sub>2</sub>O par hydroxylation aromatique a été plus prononcée chez les mâles.

La distribution d'une dose orale unique de 20 mg/kg de <sup>3</sup>H-kétoconazole a été étudiée chez des rats mâles et des rats femelles. Chez les mâles, les concentrations de radioactivité ont culminé dans presque tous les tissus au bout d'une heure. Chez les femelles, le  $t_{\max}$  tissulaire était plus variable. La demi-vie d'élimination tissulaire de la radioactivité était semblable à la demi-vie d'élimination plasmatique chez les mâles comme chez les femelles, ce qui signifie qu'initialement, la radioactivité a été éliminée des tissus plus rapidement chez les mâles que chez les femelles.

Le passage transplacentaire du kétoconazole a été évalué chez le rat par autoradiographie du corps entier ainsi que par comptage en liquide scintillant et par chromatographie en phase gazeuse.

Le métabolisme et l'excrétion d'une dose orale unique de <sup>3</sup>H-kétoconazole ont été étudiés chez 5 rats (17,6 mg/kg administrés par gavage) et chez 2 chiennes (10 mg/kg sous forme de capsule). Le kétoconazole subit un métabolisme exhaustif, à l'issue duquel sont formés de nombreux (> 22) métabolites inactifs.

**Tableau V — Distribution d'une dose orale unique de kétoconazole chez le rat et la rate**

Tissu	Concentrations maximales de NVR ou de TR* ( $\mu$ g-équival./mL ou gramme de tissu humide)	
	Femelles	Mâles
Glandes de Harder	243-36,7	135-43,5
Surrénales	156-14,9	95,5-30,4
Foie	124-14,5	125-13,6
Hypophyse*	51,0-9,49	60,5-70,6
Plasma	35,5-4,37	30,6-8,14
Thyroïde*	32,0-5,62	18,5-12,8
Reins	30,2-1,81	29,1-5,09
Moelle osseuse*	28,5-9,73	23,7-23,1
Ovaires	26,1-4,47	-
Prostate	-	13,7-1,48
Épididymes	-	8,34-1,84
Testicules	-	5,31-1,23
Lung	25,7-4,77	20,8-1,74
Glandes sous-maxillaires	25,3-2,15	22,6-6,19
Rate	22,7-3,72	13,5-2,42
Cœur	18,8-4,45	12,5-2,88
Œsophage	18,7-5,98	0,26-0,005
Pancréas	18,0-2,27	16,8-2,50
Thymus	17,1-3,65	36,9-51,3

### Pharmacodynamie chez l'animal

D'après les tests effectués, l'administration de doses uniques de kétoconazole allant jusqu'à 40 mg/kg n'a eu aucun effet sur le comportement général des souris et des rats. Dans les modèles *in vitro*, le kétoconazole ne présente aucune activité antihistaminique, antisérotoninergique ou adrénergique.

En concentration de 5 mg/L, le kétoconazole produit une légère prolongation de la durée du potentiel d'action et de la période réfractaire efficace dans des préparations canines de fibres de Purkinje et de muscle papillaire. Le kétoconazole a également prolongé le temps de récupération des fibres de Purkinje. À cette concentration, le kétoconazole n'a produit aucun effet important sur les caractéristiques électrophysiologiques du muscle de l'oreillette chez le cobaye.

L'administration intraveineuse de doses de kétoconazole allant jusqu'à 5 mg/kg chez le chien anesthésié n'a produit aucun effet cardiaque ou hémodynamique, cependant, une diminution du produit de la pression et de la fréquence cardiaque (fréquence cardiaque  $\cdot$  pression aortique systolique) attribuable principalement à un ralentissement de la fréquence cardiaque a été observée chez les animaux ayant reçu un bolus de 10 mg/kg administré après 5 doses cumulatives totalisant 7,37 mg/kg IV. Les pressions artérielles pulmonaires systolique et diastolique ont toutes deux augmenté légèrement, ce qui suggère une augmentation du retour veineux. Ces variations, transitoires, se sont produites dans les 2,5 minutes ayant suivi l'injection. Chez le chien

conscient, l'administration de 20 mg/kg po de kétoconazole sous forme de capsule n'a eu aucun effet sur l'ÉCG, non plus que sur la tension artérielle ou le comportement.

Chez le rat, l'administration orale (par gavage) de > 25 mg/kg de kétoconazole en concomitance avec 1 mg/kg d'acénocoumarine a entraîné une augmentation significative de l'effet de l'acénocoumarine (temps de Quick) observé 24 heures après l'administration. Quarante-huit heures après l'administration subchronique de 40 mg/kg/jour *po* de kétoconazole pendant 5 jours, l'effet de l'antifongique sur l'action de l'acénocoumarine (8 mg/kg) n'était plus apparent.

Chez le rat, l'administration orale de 40 mg/kg/jour de kétoconazole pendant 13 semaines à même l'alimentation a entraîné des lésions surréaliennes caractérisées par une surcharge lipidique marquée des zones fasciculée et réticulée, tandis que la zone glomérulée, mince, est restée exempte de lipides. La surcharge lipidique des zones internes du cortex surréal a entraîné une macrophagocytose avec formation et accumulation de lipofuscine et, en fin de compte, une réaction fibrotique interstitielle avec infiltration de cellules sphériques au voisinage de la médulla. Ces effets étaient plus prononcés chez les femelles que chez les mâles. Une corrélation peut exister entre ces altérations pathologiques et l'action du kétoconazole sur les voies majeures de la biosynthèse des corticostéroïdes.

En concentrations se situant dans l'intervalle thérapeutique, le kétoconazole bloque la sécrétion de cortisol induite par la corticotrophine dans des préparations *in vitro* de cellules surréaliennes du rat. De même, une réduction substantielle de la production basale de testostérone et de la production stimulée par la gonadotrophine chorionique humaine est observée dans des préparations *in vitro* de cellules de Leydig auxquelles des concentrations similaires de kétoconazole ont été ajoutées.

### Pharmacologie chez l'être humain

Une fois absorbé dans le tractus gastro-intestinal, le kétoconazole subit un métabolisme exhaustif, qui le transforme en de nombreux métabolites inactifs. Les principales voies métaboliques ayant été identifiées sont : l'oxydation et la dégradation des cycles imidazole et pipérazine, la *O*-désalkylation oxydative et l'hydroxylation du cycle aromatique. Chez le rat, des différences liées au sexe ont été observées dans le métabolisme du kétoconazole.

Des études *in vitro* ont montré que le kétoconazole se lie aux protéines plasmatiques, à l'albumine surtout, dans une proportion d'environ 99 %. Seules des quantités négligeables parviennent dans le LCR. Quatre jours après l'administration d'une dose orale, l'excrétion urinaire s'élève à environ 13 % de la dose; 2 % à 4 % de cette fraction consiste en kétoconazole intact. L'excrétion du kétoconazole a lieu surtout dans le tractus intestinal, 57 % de la dose étant éliminés dans les fèces au bout de 4 jours; 20 % à 65 % de cette fraction consiste en kétoconazole intact.

Chez l'homme, les études cliniques ont montré que l'administration d'une dose unique de kétoconazole de 200, 400 ou 600 mg entraîne une diminution dose-dépendante des taux sériques de testostérone, lesquels retournent à leurs valeurs initiales 8 à 24 heures plus tard. L'administration chronique (12 mois) de 200 mg/jour de kétoconazole n'a pas entraîné de réduction importante des taux de testostérone. L'administration chronique (12 mois) de doses

quotidiennes de 200 mg de kétoconazole n'a pas réduit les taux de testostérone de façon significative, mais l'administration de doses élevées (1200 mg/jour) a abaissé les taux sériques de testostérone à un niveau comparable à celui observé chez des hommes castrés (24 ng/dL). Cette réduction, qui s'est produite en moins de 24 heures, s'est maintenue pendant toute la durée du traitement (3 à 10 mois).

Chez 6 sujets de sexe féminin en bonne santé, l'administration d'une dose unique de 400 mg de kétoconazole durant la dernière partie de la phase folliculaire et d'une autre dose de 400 mg au cours de la phase lutéale a provoqué une chute de 38 % du 17 $\beta$ -œstradiol ainsi qu'une augmentation de 50 % de la progestérone durant la phase folliculaire, et une chute de 61 % du 17 $\beta$ -œstradiol ainsi qu'une augmentation de 94 % de la progestérone durant la phase lutéale.

L'administration d'une dose orale unique de 200 mg de kétoconazole n'a entraîné aucun effet sur les taux de cortisol chez l'être humain. Par contre, une légère chute, non significative, du cortisol basal a été observée après l'administration d'une dose unique de 400 mg ou de 600 mg, ce dernier étant passé de 11,7  $\mu$ g/dL à respectivement 9,3 et 8,1  $\mu$ g/dL. Une baisse significative mais réversible de la réponse du cortisol à la corticotrophine a été observée à la suite de l'administration d'une dose unique de kétoconazole de 400 mg ou de 600 mg, les taux étant passés de 25,4  $\mu$ g/dL à respectivement 15,7 et 13,5  $\mu$ g/dL. L'administration chronique (1 à 34 mois) de doses de 800 mg ou de 1200 mg de kétoconazole a altéré la capacité de la glande surrénale à produire du cortisol, cependant, aucun signe d'insuffisance surrénalienne franche n'a été observé. Chez les sujets de sexe masculin, l'administration d'une dose de 1200 mg/jour entraîne une chute importante des taux d'androgènes surrénaliens (androstènedione et déshydroépiandrostérone).

## **TOXICOLOGIE**

Des souris, des rats, des cobayes et des chiens ont reçu du kétoconazole par voies orale (gavage) et intraveineuse.

Chez le rat, la souris et le cobaye, les signes de toxicité observés après l'administration intraveineuse se sont manifestés par des spasmes, des convulsions et de la dyspnée. Une perte pré létale du réflexe de redressement a été observée chez la souris, le cobaye et le chien. Léchage et convulsions ont également témoigné d'effets toxiques chez le chien.

Les signes de toxicité observés après l'administration orale se sont manifestés chez la souris, le rat et le cobaye par de la sédation, de la catalepsie, de l'ataxie, des tremblements, des convulsions et par une perte pré létale du réflexe de redressement aux doses > 320 mg/kg. Chez le chien, la toxicité s'est manifestée par de la diarrhée et des vomissements aux doses > 80 mg/kg.

### **Toxicité subaiguë**

Pendant 13 semaines, quatre groupes de rats composés de 10 mâles et de 10 femelles ont reçu des doses de kétoconazole de 0, 10, 40 ou 160 mg/kg/jour administrées à même leur alimentation. Les paramètres hématologiques étaient normaux dans tous les groupes. Aucun effet délétère sur les analyses sériques n'a été observé chez les mâles ayant reçu les doses de 10 et de 40 mg/kg.

Une diminution significative du potassium et de l'azote uréique du sang a été observée à la dose de 160 mg/kg. Dans le cas des femelles ayant reçu la dose de 10 mg/kg, les analyses sériques effectuées chez les animaux témoins et celles effectuées chez les animaux traités ne présentaient aucune différence pertinente. Tandis que le sodium sérique des animaux ayant reçu les doses de 40 et de 160 mg/kg a accusé une augmentation significative, les taux de potassium et d'azote uréique du sang ont quant à eux diminué. La diminution du chlorure et l'augmentation de la phosphatase alcaline qui ont été observées à la dose de 160 mg/kg sont également considérées comme faisant partie des effets liés au médicament et à la dose.

Les analyses d'urine des mâles et des femelles du groupe témoin et des groupes ayant reçu la dose faible et la dose intermédiaire étaient normales, tout comme celles des mâles ayant reçu la dose élevée. Une augmentation de l'excrétion d'urine et une diminution de la créatinine ont été observées chez les femelles ayant reçu la dose de 160 mg/kg. Des cylindres urinaires ont été observés chez 3 des 10 femelles ayant reçu la dose élevée.

Le kétoconazole n'a eu d'effet ni sur le taux de mortalité, le comportement, l'apparence, la consommation de nourriture, le poids corporel des mâles et des femelles ayant reçu la dose de 10 mg/kg et des mâles ayant reçu la dose de 40 mg/kg, ni sur les résultats de l'examen anatomopathologique macroscopique, le poids des organes ou les résultats de l'examen histologique.

Le taux de mortalité, le comportement, l'apparence, la consommation de nourriture et le poids corporel n'étaient pas sensiblement différents entre les femelles du groupe à 40 mg/kg et celles du groupe témoin. Cependant, dans le cas des femelles ayant reçu la dose de 40 mg/kg, 5 animaux sur 10 présentaient une altération de la couleur du foie et des surrénales pâles, et 8 sur 10, une légère hypertrophie ovarienne. Le poids absolu et le poids relatif du foie et des ovaires ont accusé une augmentation minime.

L'aspect histologique du foie des femelles ayant reçu la dose de 40 mg/kg semblait normal. Les modifications suivantes ont été observées dans les surrénales : zone glomérulée dépourvue de lipides et surcharge lipidique dans les zones fasciculée et réticulée. La perturbation de l'aspect de la zone interne résulte d'une accentuation de la trame réticulo-endothéliale, d'une hypertrophie des cellules sinusoidales chargées de pigment ainsi que de la macrophagocytose. Quant aux ovaires, l'examen histologique a montré que le tissu interstitiel était plus clair. Une femelle ayant reçu la dose de 40 mg/kg a présenté une dilatation du tube contourné et/ou de l'anse de Henle du rein.

Parmi les rats ayant reçu la dose de 160 mg/kg, 2 mâles sont décédés, tandis que toutes les femelles ont survécu. Le comportement et l'apparence des mâles étaient normaux, mais dans le cas des femelles, toutes celles ayant reçu la dose élevée avaient les paupières enflées et chez certaines, cette tuméfaction est apparue dès le deuxième mois suivant l'administration du médicament. Une fragilité des os de la jambe a été observée chez 9 femelles sur 10, 4 présentant d'ailleurs des fractures aux jambes. La consommation de nourriture a diminué de manière importante chez les deux sexes, tout comme le gain pondéral total et le poids corporel en fin d'étude. Ces phénomènes se sont manifestés dès la première semaine où le médicament a été administré. Les observations suivantes ont également été faites lors de l'examen anatomopathologique macroscopique : modification de la couleur du foie chez 6 mâles sur 10,

surrénales pâles chez 1 mâle sur 10 et chez 9 femelles sur 10, pseudogrossesse chez 9 femelles sur 10.

Une augmentation du poids relatif du foie et des surrénales et une augmentation du poids relatif et du poids absolu des testicules ont été observées chez les mâles ayant reçu la dose élevée. Chez les femelles, on a noté une augmentation du poids absolu et du poids relatif du foie et des surrénales ainsi qu'une augmentation du poids relatif de la rate et des reins. Les modifications suivantes, induites par le médicament, ont été observées à l'examen histologique : cytoplasme des hépatocytes centrolobulaires légèrement hypertrophié et/ou finement granuleux ou d'aspect flou avec pigmentation hépatocytaire brune; dilatation du tube distal et/ou de l'anse de Henle du rein; utérus petit et d'aspect typique de l'œstrus; épithélium vaginal mucifié ou mince; ovaires caractérisés par une augmentation de la quantité de tissu glandulaire interstitiel avec présence de larges cellules claires, de corps jaunes hautement vacuolisés et de kystes folliculaires manifestes, parfois atrésiques, et menant à la formation de tissu interstitiel; surrénales caractérisées chez les deux sexes par une zone glomérulée mince dépourvue de lipides, une surcharge lipidique dans les zones fasciculée et, plus particulièrement, réticulée, une macrophagocytose, une stimulation réticulo-endothéliale et, en fin de compte, une infiltration de cellules sphériques. La fragilité du tissu osseux observée chez les femelles ayant reçu la dose élevée s'est manifestée à l'examen histologique sous forme de réduction du diamètre du tibia, d'irrégularités de la minéralisation de l'os compact, d'hyperplasie de l'os spongieux et de fractures spontanées, sites de formation de cals osseux, avec fibrose marquée finissant par s'étendre profondément dans les tissus avoisinants.

### Toxicité chronique

#### Rat

Pendant 6 mois, quatre groupes de rats Wistar composés de 20 mâles et de 20 femelles adultes ont reçu des doses orales de kétoconazole de 0, 5, 20 ou 80 mg/kg/jour administrées à même leur alimentation. Aucun effet indésirable n'a été observé à la dose de 5 mg/kg. Un mâle du groupe témoin et 2 femelles du groupe à dose élevée sont décédés durant le déroulement de l'étude. Une diminution significative de la consommation de nourriture et du poids corporel a été observée chez les mâles recevant la dose élevée et chez les femelles recevant les doses intermédiaire et élevée. Une augmentation significative du nombre de lymphocytes et une diminution significative du nombre de leucocytes hétérophiles segmentés ont été observées chez les mâles des groupes à doses intermédiaire et élevée, ainsi qu'une diminution significative du potassium sérique chez les femelles des groupes à doses intermédiaire et élevée. Exception faite de la présence de cylindres urinaires chez plusieurs mâles (11/20) et femelles (7/20) ayant reçu la dose élevée et chez certaines femelles (4/20) ayant reçu la dose intermédiaire, les analyses d'urine étaient normales.

L'examen anatomopathologique macroscopique n'a rien révélé d'anormal, si ce n'est une fracture de la jambe chez l'une des 20 femelles ayant reçu la dose intermédiaire et chez 6 femelles sur 20 dans le groupe à dose élevée.

Le poids des organes était normal, sauf celui du foie, qui a accusé une augmentation significative dans les groupes de mâles et de femelles recevant la dose élevée, ainsi que celui des reins et du

cerveau, qui a également présenté une augmentation significative chez les femelles du groupe à dose élevée. L'examen histologique a montré une surcharge lipidique dans les ovaires et les surrénales des animaux des groupes à doses intermédiaire et élevée. Une accumulation de lipofuscine a été observée dans les ovaires, dont les corps jaunes avaient en l'occurrence tendance à être plus vacuolisés.

Surcharge lipidique des zones fasciculée et réticulée, formation de lipofuscine et macrophagocytose ont été observées dans les surrénales. Finalement, une réaction fibrotique interstitielle a été notée au voisinage de la médulla chez les rats des deux sexes ayant reçu la dose de 80 mg/kg ainsi que chez les femelles sous dose intermédiaire.

Le risque de lésions ophtalmiques en présence de rayons ultraviolets a été évalué chez 80 rats Wistar adultes (40 animaux des deux sexes). Les doses utilisées étaient de 40 et de 80 mg de kétoconazole par 100 grammes de nourriture. La durée du traitement a été de 3, 6 et 12 mois. Une vascularisation transitoire de la cornée et de la conjonctive a été observée chez les animaux irradiés aux UV, qu'ils aient été préalablement traités ou non. Aucune différence n'a été observée entre les groupes quant au taux de mortalité, aux résultats de l'examen ophtalmoscopique et de l'examen par lampe à fente, ou de l'examen histologique des yeux.

Au cours d'une autre étude, 4 groupes de rats Wistar adultes composés de 20 mâles et de 20 femelles ont reçu des doses de kétoconazole de 0, 5, 20 ou 80 mg/kg/jour administrées pendant 18 mois à même leur alimentation. Chez les deux sexes, le taux de mortalité a eu tendance à augmenter avec la dose; la différence d'avec le groupe témoin n'était cependant pas statistiquement significative, sauf dans le cas des femelles du groupe à 80 mg/kg/jour (15 décès sur 20 animaux dans le groupe à dose élevée contre 7 sur 20 dans le groupe témoin). Le gain pondéral corporel et le poids corporel en fin d'étude étaient plus faibles chez les femelles ayant reçu la dose intermédiaire ainsi que chez les mâles et les femelles du groupe à dose élevée. Une augmentation minimale de l'hématocrite et de l'hémoglobininémie a été observée chez les femelles du groupe à dose élevée. Exception faite d'une diminution du potassium sérique chez les mâles ayant reçu la dose élevée, les résultats des analyses urinaires et des autres analyses sanguines ont été considérés comme normaux. Les observations suivantes ont été faites lors de l'examen anatomopathologique macroscopique : glandes salivaires et graisse abdominale d'aspect brunâtre chez quelques-uns des animaux sous dose intermédiaire et chez plusieurs des animaux sous dose élevée; hypertrophie des surrénales chez : 3 mâles sur 16 dans le groupe à dose élevée, 4 femelles sur 20 dans le groupe à dose intermédiaire et 2 femelles sur 20 dans le groupe à dose élevée; fragilité des os de la jambe entraînant des fractures (témoins : 1; dose faible : 5; dose intermédiaire : 5; dose élevée : 6). À 80 mg/kg/jour, le poids relatif des organes a augmenté chez les deux sexes, variation en corrélation avec la diminution du poids corporel en fin d'étude. Exception faite de celui des surrénales, qui a augmenté chez les mâles comme chez les femelles, le poids absolu des organes était normal dans tous les groupes. Les modifications histologiques suivantes ont été observées : dépôt accru et accumulation de pigment lipogène dans certains tissus parenchymateux et lymphoïdes (cœur, langue, foie, rate, ganglions lymphatiques, surrénales); augmentation du nombre de corps jaunes âgés dans les ovaires des femelles ayant reçu les doses intermédiaire et élevée et dépôt accru de pigment jaunâtre à brun dans les cellules interstitielles; vacuolisation accrue des zones fasciculée et réticulée et diminution de la taille de la zone glomérulée dans les surrénales des femelles des groupes à doses faible, intermédiaire et élevée et des mâles des groupes à doses intermédiaire et élevée. Chez le rat, le kétoconazole

présente une affinité pour le foie et les surrénales chez les deux sexes ainsi que pour les organes reproducteurs de la femelle. Le kétoconazole est associé à une importante fragilité osseuse, laquelle est plus prononcée chez les rates que chez les rats.

La portée de l'augmentation de la fragilité osseuse observée chez les rats des études de 6, 12 et 18 mois sur la toxicité du kétoconazole oral administré dans l'alimentation a été évaluée par radiométrie et absorptiométrie photonique directe. Les résultats indiquent une diminution dose-dépendante de la surface de l'os cortical, présente chez les deux sexes aux doses de 40 et 80 mg/kg et, dans une moindre mesure, chez les femelles à la dose de 20 mg/kg. La densité minérale osseuse n'a cependant pas été affectée, ce qui démontre l'absence d'ostéoporose. Le mécanisme de cette affection demeure obscur – l'induction de la ménopause chez la femelle du rat pourrait être un facteur de contribution.

### Chien

Pendant 12 mois, quatre groupes de beagles composés de 3 mâles et de 3 femelles ont reçu des doses de kétoconazole de 0, 2,5, 10 ou 40 mg/kg/jour administrées sous forme de capsules de gélatine. Le comportement des animaux était normal dans les trois premiers groupes, mais dans le groupe à 40 mg/kg, une diminution de l'appétit et des cas sporadiques de vomissements ont été observés chez tous les animaux pendant toute la durée de l'étude. Aucun cas de mortalité dose-dépendant n'a été observé, mais le gain pondéral corporel a accusé une diminution significative dans le groupe à dose élevée pendant toute la période expérimentale.

La fréquence cardiaque, la tension artérielle et l'ÉCG étaient tous normaux du début à la fin de l'expérience. Aucune variation des paramètres hématologiques n'a été observée, sauf dans le groupe à dose élevée, dans lequel une diminution minime de l'hémoglobininémie a été notée durant toute la période d'administration du médicament. Les résultats des analyses urinaires et sanguines étaient normaux, sauf dans le groupe à dose élevée, dans lequel les taux de phosphatase alcaline et de SGPT sont demeurés élevés pendant toute la période d'administration du médicament, tandis qu'à partir de la semaine 24, une diminution de l'albumine était observée. Aucune anomalie n'a été observée dans aucun des groupes lors de l'examen anatomopathologique macroscopique, sauf dans celui à dose élevée, dans lequel les observations suivantes ont été faites chez tous les chiens : foie de couleur foncée, pancréas, thymus, surrénales, thyroïde, testicules, ovaires, ganglions lymphatiques et tissu adipeux de couleur brunâtre, ovaires gris. Dans le groupe à dose élevée, le poids absolu de plusieurs organes a diminué, mais le poids relatif a augmenté. Le poids relatif et le poids absolu du foie a augmenté dans le groupe à dose élevée. L'examen histologique a montré la présence d'un dépôt ainsi qu'une accumulation de pigment granuleux jaunâtre dose-dépendant (à 10 et 40 mg/kg/jour) dans les macrophages de divers tissus (dans les ovaires, les hépatocytes, les zones fasciculée et glomérulée du cortex surrénal, l'épithélium biliaire et le tissu interstitiel des cellules de Leydig). Le foie des mâles ayant reçu la dose de 40 mg/kg était dépourvu de glycogène. Chez les animaux de chaque sexe du groupe à dose élevée, la zone fasciculée du cortex surrénal contenait de grandes cellules parsemées de vacuoles. Desquamation et spermatides géantes étaient évidentes chez certains des chiens ayant reçu la dose de 40 mg/kg; une réduction de la spermatogenèse a en outre été observée chez l'un d'entre eux. Plusieurs macrophages contenant un pigment jaunâtre ont été observés chez les chiens du groupe à 40 mg/kg ainsi que chez 2 des 3 femelles ayant reçu la dose de 10 mg/kg.

Au cours d'une autre expérience d'une durée de 6 mois, 6 beagles, 3 mâles et 3 femelles, ont reçu du kétoconazole par voie orale, administré sous forme de capsules contenant des doses croissantes (20, 40, 60 mg/kg/jour). L'un des animaux (60 mg/kg) est mort des suites d'une gastro-entérite et d'une néphrite au cours de la semaine 12. Une diminution dose-dépendante du poids corporel a été observée à partir de 20 mg/kg/jour, laquelle coïncidait avec une diminution de l'appétit. Aucun effet sur l'ÉCG n'a été observé, quelle que fût la dose administrée. Les paramètres sériques et hématologiques étaient normaux durant la période d'administration du médicament dans les groupes à 20 et à 40 mg/kg.

Une augmentation de la SGPT et de l'haptoglobine a été observée à la dose de 60 mg/kg/jour, de même qu'une légère diminution des protéines totales et de l'albumine et une augmentation marquée de la phosphatase alcaline et de la SGPT. Une diminution de l'hématocrite, de l'hémoglobine et de l'érythrocytémie a été observée chez la plupart des animaux tandis qu'ils recevaient la dose de 60 mg/kg. Les paramètres sériques et hématologiques se sont cependant normalisés pendant la période de sevrage. Les observations suivantes ont été faites lors de l'examen anatomopathologique macroscopique : thymus de petite taille (diminution du poids absolu et du poids relatif) et augmentation du volume du foie (augmentation du poids relatif et du poids absolu) à la dose de 60 mg/kg. Il s'agit cependant là d'effets réversibles, car ces modifications se sont normalisées durant la période de sevrage. Des macrophages chargés de lipofuscine ont été observés dans la vésicule biliaire, le foie, l'iléon, la rate, les ganglions lymphatiques, les testicules, les ovaires, les surrénales et la prostate des animaux lors de l'examen histologique. Une accumulation de lipopigment a également été observée dans les hépatocytes. Une parotidite interstitielle avec réduction des stocks de zymogène a été observée chez un chien. Une absence de spermatogenèse a été observée chez 2 chiens sur 3; chez l'un, l'épithélium germinatif avait un aspect immature tandis que chez l'autre, il était dégénéré. Les cellules de Leydig de 2 chiens sur 3 étaient chargées de lipofuscine. Une augmentation du nombre de cellules de remplacement, claires, a été observée chez les deux chiens chez lesquels la spermatogenèse était abolie, de même qu'une réduction de la quantité de sécrétion prostatique.

Trois beagles mâles et trois beagles femelles ont reçu du kétoconazole par voie orale à raison de 80 mg/kg/jour, administré sous forme de capsules de gélatine. Quatre chiens sont morts durant la deuxième semaine de l'étude, un autre est décédé au bout de 3 semaines et le dernier durant la quatrième semaine. Une anorexie s'accompagnant d'une perte de poids progressive et d'épuisement a été observée chez tous les animaux. Tous les animaux présentaient une fréquence cardiaque élevée, une gastro-entérite grave et un ictère clinique. L'examen hématologique a montré une augmentation du nombre de leucocytes hétérophiles segmentés ainsi qu'une diminution des lymphocytes et des plaquettes. La phosphatase alcaline, la SGPT et l'haptoglobine ont accusé une augmentation marquée, mais dans le cas de la SGOT et de la bilirubine, la hausse des taux était moins prononcée. Les protéines totales, l'albumine et le glucose ont chuté. Une augmentation du poids absolu et du poids relatif du foie et des surrénales a été observée à l'autopsie, de même qu'une diminution du poids absolu et du poids relatif du thymus.

### Pouvoir carcinogène

Pendant 18 mois, quatre groupes de souris albinos Swiss constitués de 50 mâles et de 50 femelles chacun ont reçu des doses de kétoconazole de 0, 5, 20 ou 80 mg/kg/jour, administrées à même

leur alimentation. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes quant à la mortalité globale ou au moment du décès. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée non plus entre les groupes quant au type de tumeurs ou à leur fréquence.

Une diminution de la taille des testicules et une stimulation mammaire ont été observées à l'autopsie chez un petit nombre (4 % – 6 %) de souris mâles qui avaient reçu le médicament. Les animaux des deux sexes ayant reçu la dose de 80 mg/kg/jour étaient plus nombreux à présenter des glandes salivaires d'aspect brunâtre. L'observation la plus pertinente ayant été faite a été une augmentation dose-dépendante de cas d'atteinte pancréatique (pancréas d'aspect brunâtre), non pas chez les animaux témoins mais chez environ 50 % des mâles et des femelles ayant reçu la dose élevée.

Chez le rat Wistar (200 mâles, 200 femelles), l'administration de doses orales de kétoconazole de 0, 5, 20 ou 80 mg/kg/jour pendant 24 mois à même l'alimentation ne s'est pas accompagnée d'un taux de mortalité différent de celui observé chez les animaux témoins. Les effets dose-dépendants suivants ont été observés à l'autopsie : glandes salivaires et graisse abdominale d'aspect brunâtre chez les animaux des groupes à doses intermédiaire et élevée, fracture de la jambe chez un mâle (dose élevée), 2 femelles (dose intermédiaire) et 10 femelles (dose élevée). De telles observations ont également été faites dans l'étude de 18 mois sur la toxicité chez le rat. Le type de tumeurs et la fréquence globale observés dans les groupes traités ne différaient pas tellement de ceux observés dans le groupe témoin, sauf dans le cas des femelles ayant reçu la dose élevée, chez lesquelles la fréquence globale de tumeurs était plus faible.

### Tératologie et reproduction

Des études sur le potentiel tératogène du kétoconazole et ses effets sur la reproduction ont été menées chez le rat et le lapin.

#### 1. Étude des effets du kétoconazole sur la fécondité des mâles et des femelles

Des rats Wistar ont reçu du kétoconazole administré à même leur alimentation, à des doses de 0, 10, 20, 40 ou 80 mg par 100 g de nourriture. Vingt mâles traités accouplés avec chacun une femelle non traitée et vingt mâles non traités accouplés avec chacun une femelle traitée ont été utilisés par groupe, ou, au total, 200 mâles et 200 femelles. Les animaux ont été sacrifiés le 22<sup>e</sup> jour de la grossesse et les fœtus ont été extraits par césarienne.

Dans les divers groupes de femelles non traitées, aucun effet n'a pu être observé sur le poids corporel, la consommation de nourriture, le taux de grossesse ou la durée de la gestation des femelles adultes. Une femelle qui avait été accouplée avec un mâle ayant reçu la dose de 40 mg est décédée durant l'étude. Aucun effet n'a été observé sur le nombre d'implantations, la taille de la portée, le poids de naissance des petits, et enfin le nombre et la distribution des fœtus vivants, morts ou résorbés. Aucun effet tératogène n'a été observé.

Nul effet n'a pu être observé sur aucun des paramètres étudiés chez les divers groupes de femelles ayant reçu les doses de 10, 20 ou 40 mg/100 g de nourriture. La fréquence et le type d'anomalies observés dans la portée des animaux ayant reçu les doses de 10 et de 20 mg/100 g de nourriture étaient semblables à ceux observés dans la portée des animaux témoins (côtes ondulées

et absence de  $\geq 1$  métatarses ou métacarpes). Une anomalie de la formation des genoux et une anasarque du train postérieur ont également été observées à la dose de 40 mg/100 g de nourriture. La durée de la gestation chez les femelles gravides de ce groupe a été normale, mais une embryotoxicité se manifestant par une diminution du nombre de sites d'implantation, une diminution de la taille de la portée, une réduction du poids de naissance des rejetons et une augmentation du taux de résorption a été observée.

L'une des femelles qui avait reçu la dose de 80 mg/100 g de nourriture est décédée. À cette dose, les femelles traitées ont présenté un gain pondéral plus faible, de même qu'une diminution de la consommation de nourriture et du taux de grossesse, observations qui témoignent toutes d'un effet toxique pour la mère. Des effets tératogènes manifestes ont été observés à la dose de 80 mg/100 g de nourriture, effets qui comprenaient notamment la syndactylie, l'oligodactylie ainsi que des anomalies morphologiques de la tête et des jambes.

Pendant 28 jours, 3 groupes de 13 rates Wistar ont reçu par gavage des doses quotidiennes de kétoconazole de 10, 20 ou 40 mg/kg. Le groupe témoin comprenait 25 animaux. Les animaux ont été sacrifiés 4 et 24 heures après l'administration de la dernière dose, et la progestérone et le 17 $\beta$ -œstradiol plasmatiques ont été dosés par essai radio-immunologique. Aucune différence n'a été décelée entre les groupes traités et le groupe témoin. Étant donné l'incidence connue du kétoconazole sur les taux de progestérone et de 17 $\beta$ -œstradiol chez l'être humain, les études antérieures sur la fécondité chez le rat risquent d'être de mauvais indicateurs des effets du kétoconazole sur la reproduction chez l'être humain.

## 2. Étude du potentiel embryotoxique et tératogène du kétoconazole

Quatre études ont été menées chez le rat Wistar et une chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande.

Dans deux des études menées chez le rat, le kétoconazole a été administré à même l'alimentation du jour 6 au jour 15 de la grossesse, à des doses de respectivement 0, 10, 40 ou 160 mg/100 g de nourriture et de 0, 10, 20, 40, 80 ou 160 mg/100 g de nourriture. Vingt femelles traitées ont été utilisées par groupe posologique ou, au total, 80 et 120 femelles dans l'une et l'autre études respectivement.

Dans les deux études, le gain pondéral corporel des femelles gravides traitées était normal et comparable d'un groupe à l'autre, exception faite d'une légère diminution possible de la consommation de nourriture dans certains groupes (à savoir diminution dans le groupe à 160 mg/100 g de nourriture de la première étude et dans les groupes à 40 et à 80 mg mais non à 160 mg/100 g de nourriture dans la seconde, si bien qu'aucun effet dose-dépendant sur la consommation de nourriture n'a été apparent). Aucun groupe n'a connu de décès et, sauf dans celui à 160 mg/100 g de nourriture où il a diminué d'environ 50 %, le taux de grossesse était normal dans tous. Aucun effet embryotoxique n'a été observé dans les groupes recevant 10, 20, 40 ou 80 mg/100 g de nourriture, mais une diminution de la taille de la portée et du poids de naissance des petits a été observée à la dose de 160 mg/100 g de nourriture. En augmentation, le taux de résorption est passé de  $< 2$  % dans le groupe témoin à respectivement  $> 17,7$  % et  $> 30$  % dans les groupes à dose élevée des deux études. D'après les résultats, la dose de 160 mg/100 g de nourriture entraîne à coup sûr des effets embryotoxiques.

Dans les deux études, la fréquence et le type d'anomalies (côtes ondulées, absence de métatarses et/ou de métacarpes) observés chez les rejetons des femelles des groupes à 10, 20 et 40 mg/100 g de nourriture étaient semblables à ceux observés dans le groupe témoin, sauf pour ce qui est d'une femelle de la seconde étude ayant reçu la dose de 20 mg/100 g de nourriture, qui a accouché de 2 fœtus présentant un retard de croissance embryologique. Aux doses de 80 et 160 mg/100 g de nourriture, un effet manifestement tératogène a été observé chez > 70 % des fœtus des deux études, qui présentaient des anomalies telles qu'oligodactylie ou syndactylie, ou d'autres susmentionnées. Un cas de cœlosomie a également été observé chez un fœtus d'une mère ayant reçu la dose de 160 mg/100 g de nourriture.

Dans une troisième étude menée chez le rat, des femelles gravides ont reçu des doses de kétoconazole par gavage du jour 6 au jour 15 de la gestation, à raison de 0, 10, 40 ou 160 mg/kg. Chaque groupe posologique comprenait 20 femelles traitées. Cette étude avait pour objectif de comparer les effets de l'administration de la substance à tester par le biais de l'alimentation, à des doses comparables. Les fœtus ont été extraits par césarienne au jour présumé 22 de la grossesse.

Aucun signe de toxicité maternelle n'a été observé aux doses de 10 et 40 mg/kg, si ce n'est une augmentation du nombre de résorptions à 40 mg/kg (le taux étant passé de 1,2 % dans le groupe témoin à 3,6 % dans le groupe traité). Une augmentation dose-dépendante de la fréquence des cas d'oligodactylie a été observée chez les fœtus des femelles de cette expérience. Dans le groupe recevant la dose de 160 mg/kg, 19 femelles traitées sur 20 sont décédées entre le 3<sup>e</sup> et le 6<sup>e</sup> jours d'administration du médicament. La survivante n'est pas devenue enceinte.

Dans la quatrième étude menée chez le rat, les animaux ont reçu le kétoconazole par gavage du jour 6 au jour 15 de la gestation, à raison de 0, 2,5, 10 ou 40 mg/kg. Vingt femelles ont été utilisées par groupe posologique. Cette étude avait pour objectif de vérifier si les os absents chez les fœtus de l'étude 3 faisaient bel et bien défaut ou s'il s'agissait d'un retard d'ossification. Les femelles ont pu accoucher normalement. Les résultats de cette étude montrent que les métacarpes et les métatarses n'étaient pas véritablement absents et que leur ossification se produisait lorsque les femelles accouchaient normalement. Cependant, la mortalité a augmenté, passant de 0,5 % dans le groupe témoin à 32,7 % dans le groupe sous 40 mg/kg. Des petits ont été victimes de cannibalisation dans deux portées.

Au cours d'une étude menée chez le lapin, des femelles gravides ont reçu des doses de kétoconazole par gavage du jour 6 au jour 18 de la gestation, à raison de 0, 10 ou 40 mg/kg. Chaque groupe posologique comprenait 20 femelles traitées. Les lapines ont été inséminées artificiellement et les fœtus ont été extraits par césarienne le 28<sup>e</sup> jour suivant l'insémination. Le taux de survie a été de 100 % dans le groupe témoin et le groupe à 10 mg/kg. Deux femelles recevant la dose de 40 mg/kg sont décédées. Une augmentation dose-dépendante significative du nombre de résorptions a été observée, la proportion passant de 8,1 % dans le groupe témoin à respectivement 21,2 % et 27,2 % dans les groupes recevant les doses de 10 et 40 mg/kg. Des déformations osseuses ont été constatées chez les petits nés de mères témoins et de mères traitées, la fréquence de celles-ci ayant été du reste plus élevée dans le groupe à 40 mg/kg. Dans le groupe témoin, un lapereau est né avec une exencéphalie, et dans le groupe sous dose élevée, un cas de cœlosomie a été observé, en l'occurrence chez un nouveau-né de petite taille. Chez le lapin, le kétoconazole produit des signes manifestes de toxicité, d'embryotoxicité et de tératogénicité à la dose élevée de 40 mg/kg/jour.

### 3. Études en périodes périnatale et post-natales

Deux études ont été menées chez le rat Wistar. Durant la première, le kétoconazole a été administré à même l'alimentation, à des doses de 0, 10, 40 ou 160 mg/100 g de nourriture. Dans la seconde, les animaux ont été gavés avec des doses de 0, 10, 40 ou 80 mg/kg.

Le kétoconazole a été administré pendant une période s'étendant du jour 16 de la gestation à la 3<sup>e</sup> semaine d'allaitement. Au total, 160 femelles ont été utilisées, soit 20 par groupe posologique. Ces deux études avaient elles aussi pour but de comparer les effets de l'administration du kétoconazole par voie alimentaire et par gavage.

Lorsque le produit a été administré par le biais des aliments, aucun effet n'a pu être observé sur le poids corporel, la consommation de nourriture, la mortalité, le taux de grossesse et la durée de la gestation à la dose de 10 mg/kg. Aucun effet n'a été observé non plus sur la taille de la portée, le poids des petits à la naissance et après 3 semaines, ainsi que sur le taux de survie durant une période d'observation de 3 semaines. À la dose de 40 mg/100 g de nourriture, le seul signe de toxicité maternelle a été une légère diminution (d'environ 12 %) de la consommation de nourriture. Une réduction de 15 % du nombre de fœtus vivants a été observée à cette même dose; or comme une réduction semblable du taux de survie des petits a aussi été observée à 3 semaines, on en conclut que la dose de 40 mg/100 g de nourriture est embryotoxique. Aucune anomalie n'a été notée dans les portées; des cas de cannibalisme maternel ont cependant été observés dans deux portées à la dose de 40 mg/kg.

À la dose de 160 mg/kg, les signes de toxicité maternelle étaient un taux de mortalité de 10 %, une baisse du gain pondéral (1/10 de celui des témoins), une réduction (d'environ 30 %) de la consommation de nourriture et une légère diminution (20 %) du taux de grossesse. Les effets embryotoxiques se sont manifestés sous forme d'une augmentation (d'environ 10 %) du pourcentage de mort-nés. Il est possible cependant que ce nombre soit faible, en raison de l'augmentation du nombre de fœtus dévorés (37 % des portées). Le poids de naissance des petits était plus faible et la plupart d'entre eux sont décédés peu de temps après leur naissance. Aucune augmentation du poids des survivants n'a été observée dans les trois semaines qui ont suivi.

L'administration de kétoconazole par gavage à des rates gravides s'accompagne d'une toxicité maternelle et d'une embryotoxicité dose-dépendantes. Ainsi à la dose de 10 mg/kg, le gain pondéral moyen des mères diminue de 15 %, malgré que la consommation alimentaire de celles-ci ne soit que peu affectée. À cette même dose, le pourcentage de fœtus mort-nés augmente à 3,4 %, alors qu'il est < 1 % dans le groupe témoin. À la dose de 10 mg/kg, la taille moyenne des portées a accusé une réduction, passant de 12,4 petits (rats témoins) à 10,4 (rats traités). Aux doses de 40 et 80 mg/kg, la toxicité maternelle s'est manifestée par une augmentation de la mortalité (25 % et 90 % respectivement). De plus, 50 % des fœtus étaient des mort-nés dans les groupes sous 40 mg/kg, et ceux qui restaient ont trépassé peu de temps après la naissance. À 80 mg/kg, aucun fœtus n'est né vivant.

Dans les études menées chez les animaux, la toxicité du kétoconazole s'est manifestée à des doses plus faibles lorsque le médicament a été administré par gavage plutôt qu'à même l'alimentation.

## Pouvoir mutagène

### Études *in vitro*

Le kétoconazole n'a, jusqu'à concurrence de 50 µg/boîte de Pétri, présenté aucune activité mutagène dans le test de Ames effectué en présence d'activation métabolique avec *S. typhimurium*.

### Études *in vivo*

Aucune augmentation de la fréquence de mutations n'a été observée chez les descendants de souris mâles ou femelles ayant reçu des doses de kétoconazole allant jusqu'à 160 mg/kg dans le cadre du test de mutations létales dominantes. Aucun effet n'a été observé dans le test des micronoyaux effectué chez la souris mâle à des doses allant jusqu'à 80 mg/kg.

## RÉFÉRENCES

1. Borgers M, Van Den Bossche H, De Brabander M.: The mechanism of action of the new antimycotic ketoconazole. *American Journal of Medicine*. 1983,74 (1B): 2-8.
2. Janssen P, Symoens J.: Hepatic reactions during ketoconazole treatment. *American Journal of Medicine*. 1983, 74 (1B): 80-85.
3. Pont A, Williams PL, Azhar S.: Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Arch. Intern. Med*. 1982, 142: 2137-2140.
4. Santen JR, Van Den Bossche H, Symoens J, Brugmans J, De Coster R: Site of action of low dose ketoconazole on androgen biosynthesis in men. *J. Clin. Endocrin*. 1983,57: 732-736.
5. Trachtenberg J.: Ketoconazole therapy in advanced prostatic cancer. *J. Urol*. 1984, Jul; 132 (1): 61-3.
6. Pont A, Williams PL, Loose DS, et al.: Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis. *Ann. Intern. Med*. 1982, 97: 370-372.
7. Levine HB, ed.: Ketoconazole in the management of fungal disease. Sydney: ADIS Press, 1982.
8. Graybill JR, Drutz DJ.: Ketoconazole: A major innovation for treatment of fungal disease. *Ann. Intern. Med*. 1980, 93: 921-923.
9. Brass C, Galgiani JN, Blaschke TF, Defelice R, O'Reilly RA, Stevens DA.: Disposition of ketoconazole, an oral antifungal, in humans. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1982, 21: 151-158.
10. Dismukes WE, Stamm AM, Graybill JR, et al Treatment of systemic mycoses with ketoconazole: emphasis on toxicity and clinical response in 52 patients. *Ann. Intern. Med*. 1983, 98: 13-20.
11. Horsburgh CR, Kirkpatrick CH.: Long-term therapy of chronic mucocutaneous candidiasis with ketoconazole: experience with twenty-one patients. *Am. J. Med*. 1983,74: 23-29.
12. Stevens DA, Stiller RL, Williams PL, Sugar AM.: Experience with ketoconazole in three major manifestations of progressive coccidioidomycosis. *Am. J. Med*. 1983,74: 58-63.
13. Slama TG.: Treatment of disseminated and progressive cavitary histoplasmosis with ketoconazole. *Am. J. Med*. 1983,74: 70-73.

14. Meunier-Carpentier F.: Treatment of mycoses on cancer patients. *Am. J. Med.* 1983,74: 74-79.
15. Jorgensen JH, Alexander GA, Graybill JR, Drutz DJ.: Sensitive bioassay for ketoconazole in serum and cerebrospinal fluid. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1981, 20: 59-62.
16. Lewis JH, Zimmerman JH, Benson GD, Ishak KG.: Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. Analysis of 33 cases. *Gastroenterol.* 1984, 86: 503-513.
17. Andrews FA, Peterson LR, Beggs WH, Crankshaw D, Sarosi GA.: Liquid chromatographic assay of ketoconazole. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1981, 19:110-113.
18. Borger M.: Mechanism of action of antifungal drugs, with special reference to the imidazole derivatives. *Rev. Infect. Dis.* 1980,2: 520-534.
19. Levine HB.: Resistance to ketoconazole. *Lancet* 1982, 2: 211.
20. Duarte PA, Chow CC, Simmons F, Ruskm J.: Fatal hepatitis associated with ketoconazole therapy. *Arch. Intem. Med.* 1984, 144: 1069-1070.
21. Monographie de Nizoral<sup>®</sup>. Janssen Pharmaceuticals Inc. Ontario, Canada. 12 août 1997.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### PrTEVA-KETOCONAZOLE (Comprimés de kétoconazole, USP)

Le présent dépliant, rédigé spécialement à l'intention des consommateurs, n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TEVA-KETOCONAZOLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Les raisons d'utiliser ce médicament :

TEVA-KETOCONAZOLE fait partie d'un groupe de médicaments appelés antifongiques.

Prescrit par le médecin, TEVA-KETOCONAZOLE est un médicament utilisé pour le traitement d'infections graves potentiellement mortelles causées par des champignons, et notamment par des levures. La cause la plus fréquente d'infection fongique est une levure appelée *Candida*.

##### Les effets de ce médicament :

TEVA-KETOCONAZOLE perturbe de manière sélective la production normale de stéroïdes par les champignons, ce qui en interrompt la prolifération.

##### Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre TEVA-KETOCONAZOLE si vous avez déjà eu une réaction allergique :

- à l'un ou l'autre des ingrédients de TEVA-KETOCONAZOLE (voir Les ingrédients non médicinaux sont :);
- à d'autres médicaments pour le traitement des infections fongiques.

Les symptômes de réaction allergique comprennent entre autres des démangeaisons, une rougeur de la peau ou de la difficulté à respirer.

Vous ne devez pas prendre TEVA-KETOCONAZOLE si vous prenez l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- Cisapride\* (modificateur de la motilité gastro-intestinale)
- Terfénadine\* ou astémizole\* (antihistaminiques utilisés pour le traitement des allergies)
- Benzodiazépines, telles que midazolam, triazolam, ou médicaments semblables (pour le traitement des troubles du sommeil ou de l'anxiété)
- Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (p. ex. lovastatine, pour abaisser les taux de cholestérol)
- Ne prenez pas TEVA-KETOCONAZOLE si vous êtes une femme en âge de procréer et que vous n'utilisez pas de

méthode de contraception efficace.

\* Non commercialisé au Canada.

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Le kétoconazole.

##### Les ingrédients non médicinaux sont :

Amidon prégélifié, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, lactose, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

##### Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimés de 200 mg.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **Mises en garde et précautions importantes**

L'administration orale de kétoconazole est associée à l'hépatotoxicité (effets toxiques pour le foie) ainsi qu'à des cas de décès. Votre médecin vous informera du risque que ce médicament pourrait vous faire courir et surveillera votre état.

##### **Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TEVA-KETOCONAZOLE si :**

- vous avez des problèmes de foie ou de reins;
- vous êtes allergique à d'autres médicaments, y compris à ceux utilisés pour traiter les infections à levures ou d'autres infections fongiques;
- vos taux de potassium, de calcium ou de magnésium sanguins sont anormaux;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir;
- vous allaitez ou avez l'intention de le faire; TEVA-KETOCONAZOLE est excrété dans le lait maternel, c'est pourquoi l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement.
- vous souffrez de maladie cardiaque, de troubles sanguins ou d'une autre maladie;
- vous conduisez un véhicule ou utilisez des machines. Le kétoconazole peut parfois produire des étourdissements ou des convulsions, un effet dont il faut tenir compte.
- vous prenez ou avez déjà pris d'autres médicaments, en vente libre ou non.
- **Emploi chez les enfants**  
Votre médecin décidera si ce médicament est approprié pour votre enfant.

Il est possible que votre médecin vous fasse passer des tests de la fonction hépatique avant, et pendant le traitement.

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments susceptibles d'interagir avec TEVA-KETOCONAZOLE comprennent les agents suivants :

- Alfentanil, fentanyl ou méthadone (utilisés pour le traitement de la douleur)

- Antiarythmiques (p. ex. digoxine, quinidine, disopyramide)
- Antipsychotiques (p. ex. pimozide)
- Amitriptyline, nortriptyline (utilisées pour le traitement de la migraine)
- Amphotéricine B et voriconazole (utilisés pour le traitement des infections fongiques)
- Bloqueurs des canaux calciques ou losartan (pour abaisser la tension artérielle)
- Carbamazépine ou phénytoïne (utilisées pour maîtriser l'épilepsie)
- Célécoxib (utilisé pour traiter certains types d'arthrite)
- Cimétidine (pour le traitement des brûlures d'estomac et des ulcères gastro-duodénaux)
- Anticoagulants coumariniques (utilisés pour fluidifier le sang et prévenir la formation de caillots)
- Cyclophosphamide, prednisone ou alcaloïdes de la pervenche (pour le traitement de certaines formes de leucémie)
- Cyclosporine, sirolimus ou tacrolimus (pour prévenir le rejet d'organe après une transplantation)
- Alcaloïdes de l'ergot (p. ex. ergotamine, méthylergotamine)
- Glucocorticoïdes (p. ex. dexaméthasone, fluticasone)
- Halofantrine (pour le traitement du paludisme)
- Anti-infectieux (antibiotiques), tels que l'azithromycine, l'érythromycine, la rifampine ou la rifabutine
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens (tels que l'acide acétylsalicylique et l'ibuprofène), utilisés pour le traitement de la douleur et de la fièvre
- Contraceptifs oraux
- Saquinavir ou zidovudine, également appelée AZT (utilisés chez les patients infectés par le VIH)
- Sulfonylurées et autres hypoglycémisants oraux (agents antidiabétiques)
- Théophylline (utilisée pour maîtriser l'asthme)
- Vitamine A (un rétinoïde trans utilisé pour le traitement de l'acné)
- Diurétiques, p. ex. l'hydrochlorothiazide, (utilisés pour traiter la rétention liquidienne et l'hypertension)

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### Dose habituelle :

TEVA-KETOCONAZOLE, à la dose de 200 mg ou de 400 mg, doit être pris une fois par jour avec les repas, conformément aux directives du médecin.

#### Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même si vous n'avez aucun symptôme.

#### Dose oubliée :

En cas d'oubli, prenez la dose omise le plus tôt possible. Toutefois, si l'heure de la prochaine dose approche, laissez tomber la dose oubliée et poursuivez votre traitement selon

l'horaire habituel. Ne prenez pas deux doses à la fois pour vous rattraper.

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, TEVA-KETOCONAZOLE peut causer certains effets indésirables.

Les plus fréquents sont :

- les céphalées;
- les éruptions cutanées;
- la douleur abdominale;
- la diarrhée;
- les nausées et les vomissements.

Si des symptômes de troubles hépatiques se développent, comme des nausées, des vomissements, de la douleur abdominale, des urines foncées, des selles pâles ou un jaunissement de la peau ou des yeux, cessez de prendre TEVA-KETOCONAZOLE et communiquez immédiatement avec votre médecin.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>Troubles cutanés exfoliatifs :</b> Réactions cutanées graves, telles qu'une éruption causant la formation d'ampoules, des démangeaisons généralisées, un rougissement de la peau ou l'apparition de taches rouges prurigineuses, une enflure des paupières, du visage ou des lèvres, une desquamation ou une perte de peau		√	
<b>Nécrose hépatique :</b> Mort des cellules du foie, susceptible de causer de la douleur abdominale et des urines foncées, de la fièvre, des selles pâles et un ictère (jaunissement de la peau et du blanc des yeux)		√	
<b>Troubles cardiaques :</b> Battements cardiaques instables ou irréguliers (p. ex. prolongation de l'intervalle QT, torsades de pointes)		√	

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien	Cessez de prendre le médicament
<b>Réaction allergique</b> avec symptômes tels qu'enflure du visage, de la gorge, de la bouche ou des membres, difficulté à respirer, éruption cutanée ou démangeaison		√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de TEVA-KETOCONAZOLE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez ce médicament entre 15 °C et 30 °C. Les doses unitaires doivent être conservées à l'abri de l'humidité élevée, à une température se situant entre 15 °C et 25 °C.

Conservez ce médicament ainsi que tous les autres hors de la portée et de la vue des enfants.

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789 ou
  - par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

**REMARQUE :** Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

**POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS**

Vous pouvez vous procurer ce document ainsi que la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée au :  
1 (800) 268-4127, poste 1255005 (anglais)  
1 (877) 777-9117 (français)  
ou en écrivant à : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com)

Ce feuillet de renseignements a été rédigé par :  
Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Dernière révision : Le 7 mars 2014