



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

AVIS

15 mars 2006

NIZORAL 200 mg, comprimé
Boite de 10 comprimés (CIP: 325 624-3)

Laboratoire JANSSEN CILAG SA

kétoconazole

Liste I

Date de l'AMM : 05/07/1982

Date des rectificatifs d' AMM : 18/01/2005, 13/03/2001, 22/03/2000, 24/11/1998 (interaction, grossesse, contre indication)

Demande de renouvellement de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux conjointement au renouvellement des spécialités KETODERM

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

1 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

kétoconazole

1.2. Indications

Elles procèdent de l'activité antifongique et des caractéristiques pharmacocinétiques du kétoconazole. Elles tiennent compte à la fois des études cliniques auxquelles a donné lieu ce médicament et de sa place dans l'éventail des produits antifongiques actuellement disponibles.

Elles sont limitées aux infections mycosiques à germes sensibles :

- infections systémiques ou viscérales ;
- infections cutané-muqueuses lorsque ces infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels ;
- prévention des affections mycosiques chez les déprimés immunitaires congénitaux ou acquis.

1.3. Posologie

Le comprimé doit être absorbé au cours d'un repas.

La posologie moyenne est de 200 mg par jour en une seule prise, au milieu d'un repas, soit un comprimé. Elle peut être portée à 400 mg par jour en cas de mycoses profondes graves, soit 2 comprimés.

2 RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION ET DES CONDITIONS D'INSCRIPTION

Avis du 23 mars 2000 - réévaluation

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : faible

3 MEDICAMENTS COMPARABLES

3.1. Classement ATC

J	: ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
J02	: ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
J02A	: ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
J02AB	: DERIVES IMIDAZOLES
J02AB02	: Kétoconazole

3.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique

3.2.1. Médicaments de comparaison

Ce sont les médicaments antifongiques imidazolés utilisés par voie orale dans les différentes indications :

SPORANOX (itraconazole),
VFEND (voriconazole)
TRIFLUCAN (fluconazole),

3.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont les autres médicaments antifongiques, utilisés par voie orale, locale ou intra-veineuse, dans les différentes indications.

4 REACTUALISATION DES DONNEES DISPONIBLES DEPUIS LE PRECEDENT AVIS

Aucune nouvelle données cliniques n'a été fournie par le laboratoire.

5 DONNEES SUR L'UTILISATION DU MEDICAMENT
--

Cette spécialité n'est pas suffisamment utilisée en ville pour figurer dans les panels de prescription dont on dispose.

6 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
--

6.1. Réévaluation du service médical rendu

6.1.1 Infections systémiques ou viscérales.

Les mycoses systémiques peuvent engager le pronostic vital.

Le rapport efficacité/effets indésirables de NIZORAL est modéré. En effet, l'efficacité est moins bonne que celle des dérivés imidazolés plus récents et sa tolérance moindre.

NIZORAL entre dans le cadre d'un traitement curatif.

NIZORAL est un traitement de deuxième intention.

Le service médical rendu de NIZORAL est **insuffisant**.

6.1.2 Infections cutané-muqueuses lorsque ces infections ne peuvent être traitées localement du fait de l'étendue des lésions ou de la résistance aux traitements antifongiques habituels.

Les infections mycosiques cutané-muqueuse sont habituellement des lésions superficielles peu sévères mais gênantes.

Le rapport efficacité/effets indésirables de NIZORAL dans cette indication est modeste.

NIZORAL entre dans le cadre d'un traitement curatif.

NIZORAL est un traitement de troisième intention des mycoses superficielles. Il existe d'autres médicaments antifongiques par voie orale qui présentent une meilleure activité ainsi qu'une toxicité moindre.

Le service médical rendu de NIZORAL est **insuffisant**.

6.1.3 Prévention des affections mycosiques chez les déprimés immunitaires congénitaux ou acquis.

L'immunodépression congénitale ou acquise (SIDA) engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.

Le rapport efficacité/effets indésirables de NIZORAL dans cette indication est modeste.

NIZORAL entre dans le cadre d'un traitement préventif.

NIZORAL n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique des mycoses superficielles. Il existe d'autres médicaments antifongiques par voie orale qui présentent une meilleure activité ainsi qu'une toxicité moindre.

Le service médical rendu de NIZORAL est **insuffisant**.

6.2. Place dans la stratégie thérapeutique

Le kétoconazole est le plus ancien des dérivés imidazolés disponibles par voie orale. Cependant il est moins bien absorbé et diffuse moins bien dans l'organisme que le fluconazole, l'itraconazole et le voriconazole. De plus, il a l'inconvénient de provoquer plus d'effets indésirables en particulier hépatique ainsi que des interactions médicamenteuses plus fréquentes. En effet, les dérivés imidazolés sont des inhibiteurs du cytochrome CYP3A4, ils interagissent avec de très nombreux médicaments, parmi lesquels des médicaments fréquemment co-prescrit : la rifampicine et l'isoniazide, les inhibiteurs de protéase et la ciclosporine dont les concentrations peuvent être très fortement augmentées par le kétoconazole, ainsi que la didanosine qui peut diminuer l'absorption digestive du kétoconazole.

Le kétoconazole, comme les autres dérivés imidazolés, est un antifongique systémique à spectre large couvrant les aspergilloses et les mycoses exotiques. Cependant, d'autres traitement antifongiques sont en général utilisés dans les infections systémiques ou viscérales : l'amphotéricine B est le traitement antifongique de référence du neutropénique fébrile, la caspofungine peut également être utilisée. Le voriconazole est le traitement de référence de l'aspergillose invasive.

Dans les mycoses superficielles, le traitement par voie locale est à envisager en première intention.

Dans le cas d'une onychomycose, un traitement par les antifongiques locaux exclusifs ne peut s'envisager qu'en cas d'atteinte modérée non matricielle et d'un petit nombre d'ongles atteints. Dans les autres cas, un traitement oral prolongé est le plus souvent nécessaire après confirmation par un prélèvement mycologique, la terbinafine est utilisée en première intention, la griséofulvine en deuxième intention. En troisième intention les dérivés

imidazolés peuvent être utilisés (itraconazole, fluconazole ou kétoconazole). Les indications devront être pesées au regard des risques iatrogènes.

¹ Dans le cadre de la prévention des affections mycosiques chez les déprimés immunitaires congénitaux ou acquis, notamment lors d'une candidose récidivante chez des patients atteints d'une infection à VIH, la prévention la plus efficace des rechutes est la reconstitution immunitaire induite par le traitement anti-rétroviral.

Si la prévention secondaire n'est pas recommandée en première intention, elle peut néanmoins être discutée en cas de candidose oesophagienne multirécidivante. Le fluconazole (100 à 200mg/j) est alors le traitement de référence. L'alternative est l'itraconazole en solution à jeun.

La prophylaxie primaire des infections à candida chez des patients atteints d'une infection à VIH n'est pas recommandée.

6.3. Recommandations de la commission de la transparence

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

¹ Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport du professeur Jean François Delfraissy. 2004.