



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 septembre 2016

fenticonazole

LOMEXIN 2%, crème

Tube de 15 g (CIP : 34009 333 830 8 4)

LOMEXIN 600 mg, capsule molle vaginale

B/1 (CIP : 34009 337 834 8 8)

TERLOMEXIN 200 mg, capsule molle vaginale

B/3 (CIP : 34009 337 833 1 0)

Laboratoire EFFIK

Code ATC	LOMEXIN 2%, crème : D01AC12 (antifongique à usage topique) LOMEXIN 600 mg capsule molle vaginale et TERLOMEXIN 200 mg, capsule molle vaginale : G01AF12 (anti-infectieux et antiseptique à usage gynécologique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	« Lomexin® 2%, crème : <u>Candidoses</u> Les candidoses rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à <i>Candida albicans</i>. Cependant, la mise en évidence d'un Candida sur la peau ne peut constituer en soi une indication. • Traitement : - intertrigos en particulier génitaux-cruraux, anaux et périnaux, - perlèche. Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif. • Traitement d'appoint des onyxis et périonyxis. <u>Dermatophyties</u> • Traitement : - dermatophyties de la peau glabre, - intertrigos génitaux et cruraux, - intertrigos des orteils. <u>Pityriasis versicolor</u> Lomexin® 600 mg capsule molle vaginale et Terlomexin® 200 mg, capsule molle vaginale : Candidoses génitales (vulvo-vaginite, cervicite) surinfectées ou non par des bactéries Gram +. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	LOMEXIN 2%, crème : 14/05/1991 (procédure nationale) ; LOMEXIN 600 mg, capsule molle vaginale et TERLOMEXIN 200 mg, capsule molle vaginale : 12/10/1994 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Médicaments non soumis à prescription médicale.
Classification ATC	LOMEXIN 2% crème : D Médicaments dermatologiques D01 Antifongiques à usage dermatologique D01A Antifongique à usage topique D01AC Dérivés imidazolés et triazolés D01AC12 fenticonazole LOMEXIN 600 mg capsule molle vaginale et TERLOMEXIN 200 mg capsule molle vaginale : G Système génito-urinaire et hormones sexuelles G01 Antiinfectieux et antiseptiques à usage gynécologique G01A Antiinfectieux et antiseptiques, non associés aux corticoïdes G01AF Dérivés de l'imidazole G01AF12 fenticonazole

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 08/01/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement du 15/05/2013, la Commission a considéré que le SMR de LOMEXIN et TERLOMEXIN était modéré dans les indications de son AMM.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« **Lomexin® 2%, crème** :

Candidoses

Les candidoses rencontrées en clinique humaine sont habituellement dues à *Candida albicans*. Cependant, la mise en évidence d'un *Candida* sur la peau ne peut constituer en soi une indication.

• Traitement :

- intertrigos en particulier génitaux-cruraux, anaux et périanaux,
- perlèche.

Dans certains cas, il est recommandé de traiter simultanément le tube digestif.

• Traitement d'appoint des onyxis et périonyxis.

Dermatophyties

• Traitement :

- dermatophyties de la peau glabre,
- intertrigos génitaux et cruraux,

- intertrigos des orteils.

Pityriasis versicolor

Lomexin® 600 mg capsule molle vaginale et Terlomexin® 200 mg, capsule molle vaginale :
Candidoses génitales (vulvo-vaginite, cervicite) surinfectées ou non par des bactéries Gram +. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance

Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance.

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées pour LOMEXIN 600 mg et TERLOMEXIN 200 mg (tableau en annexe) :

- 4.6 Grossesse et allaitement : ajout d'informations relatives au risque foetotoxique et au passage du nitrate de fenticonazole dans le lait maternel,
- 5.3 Données de sécurité préclinique : ajout d'informations sur les études de toxicité.

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel printemps 2016) :

- LOMEXIN 2%, crème a fait l'objet d'environ 220 000 prescriptions. LOMEXIN 2%, crème est majoritairement prescrit dans les candidoses (44%), les mycoses (18%) et les inflammations du vagin et de la vulve (11%).
- LOMEXIN 600 mg, capsule molle vaginale a fait l'objet d'environ 200 000 prescriptions. LOMEXIN 600 mg, capsule molle vaginale est majoritairement prescrit dans les candidoses (51%) et les mycoses (14%).
- TERLOMEXIN 200 mg, capsule molle vaginale a fait l'objet d'environ 28 000 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les candidoses cutanées, les dermatophyties, le pityriasis versicolor, les candidoses génitales et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{1,2,3,4,5,6}.

¹ Guide pour la prise en charge des infections sexuellement transmissibles. OMS. 2005

² CDC (Centers for Disease Control and Prevention), US department of health and human services. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2015. MMWR recommendations and reports 2015. 64(RR3);1-137

³ J Sherrard et al. European (IUSTI/WHO) guideline on the management of vaginal discharge, 2011. Int J STD AIDS 2011; 22: 421-9

⁴ Nurbhai M et al. Oral versus intra-vaginal imidazole and triazole antifungal treatment of uncomplicated vulvovaginal candidiasis (thrush). Cochrane Database Syst Rev 2007; 17

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 15/05/2013, la place de LOMEXIN 2%, crème, LOMEXIN 600 mg capsule molle vaginale et TERLOMEXIN 200 mg, capsule molle vaginale dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 15/05/2013 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

LOMEXIN 2%, crème :

- ▀ Les candidoses cutanées, les dermatophyties et le Pityriasis versicolor sont fréquents et récidivants mais ne présentent pas habituellement de caractère de gravité. Les intertrigos des orteils sont susceptibles d'induire des complications, en particulier un érysipèle de jambe.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen dans le traitement des candidoses, des dermatophyties et du pityriasis versicolor.
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.
- ▀ Il s'agit d'un médicament de deuxième intention dans le traitement du Pityriasis versicolor en raison de sa présentation galénique et de première intention dans le traitement des candidoses et dermatophyties.

LOMEXIN 600 mg capsule molle vaginale et TERLOMEXIN 200 mg, capsule molle vaginale :

- ▀ Les candidoses génitales sont fréquentes et récidivantes et ne présentent pas de caractère de gravité.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables dans cette indication est moyen.
- ▀ Il existe de nombreuses alternatives médicamenteuses.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par LOMEXIN 2%, crème, LOMEXIN 600 mg capsule molle vaginale et TERLOMEXIN 200 mg, capsule molle vaginale reste modéré dans les indications de l'AMM.

⁵ Crawford F et al. Topical treatments for fungal infections of the skin and nails of the foot. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; 18

⁶ Rotta I et al. Efficacy and safety of topical antifungals in the treatment of dermatomycosis: a systematic review. BJD. 2012; 166: 927-33

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

La Commission rappelle que tout intertrigo inter orteils n'est pas nécessairement fongique. Le diagnostic d'une localisation plantaire et/ou d'une onychomycose nécessite la positivité du prélèvement mycologique. Un simple intertrigo inter orteils répond en général à un traitement antifongique local. La récurrence doit faire rechercher une autre source de contamination (autre localisation, environnement ...).

La commission alerte le prescripteur sur le risque foetotoxique et le passage du nitrate de fenticonazole dans le lait maternel.

► Taux de remboursement proposé : 30 %

► Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe

Modifications du RCP LOMEXIN 600mg, capsule molle vaginale

RCP (2011) pris en compte lors du dernier avis de la Commission	RCP du 09/12/2015
4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les études effectuées chez l'animal ont montré un effet embryolétal et fœtolétal à la dose de 5 mg/kg chez le lapin et à la dose de 40 mg/kg chez le rat, après administration orale. En clinique, il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant sur un éventuel effet malformatif ou fœtotoxique du nitrate de fenticonazole lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, malgré le mode d'administration et l'absence vraisemblable de passage systémique, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le nitrate de fenticonazole pendant la grossesse. <u>Allaitement</u> Le passage du nitrate de fenticonazole dans le lait maternel à partir de cette forme topique est à <i>priori</i> négligeable.	4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les études par voie orale chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais ont montré une foetotoxicité (voir rubrique 5.3). En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables des malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au fenticonazole est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le nitrate de fenticonazole pendant la grossesse. <u>Allaitement</u> Chez la femme, l'absorption du nitrate de fenticonazole par la muqueuse vaginale est très faible. Le passage du nitrate de fenticonazole dans le lait maternel à partir de cette forme topique est à priori négligeable.
5.3. Données de sécurité préclinique Au cours des études des fonctions de reproduction chez l'animal, il a été mis en évidence, comme pour certains autres imidazolés, un effet embryolétal et fœtolétal à la dose de 5 mg/kg chez le lapin et de 40 mg/kg chez le rat, après administration orale.	5.3. Données de sécurité préclinique Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administrations répétées conduites par voie orale et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité pour la reproduction réalisées par voie orale n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité, ni de tératogénicité mais une embryofœtotoxicité chez le rat à partir de 40mg/kg et chez le lapin à toutes les doses testées.

Modifications du RCP TERLOMEXIN 200mg, capsule molle vaginale

RCP (2011) pris en compte lors du dernier avis de la Commission	Résultat compilé des rectificatifs du 09/12/2015 et du 23/02/2016
4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les études effectuées chez l'animal ont montré un effet embryolétal et foetolétal à la dose de 5 mg/kg chez le lapin et à la dose de 40 mg/kg chez le rat, après administration orale. En clinique, il n'existe pas actuellement de données en nombre suffisant sur un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du nitrate de fenticonazole lorsqu'il est administré pendant la grossesse. En conséquence, malgré le mode d'administration et l'absence vraisemblable de passage systémique, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le nitrate de fenticonazole pendant la grossesse. <u>Allaitement</u> Le passage du nitrate de fenticonazole dans le lait maternel à partir de cette forme topique est à <i>a priori</i> négligeable.	4.6. Grossesse et allaitement <u>Grossesse</u> Les études par voie orale chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène mais ont montré une foetotoxicité (voir rubrique 5.3). En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet, à ce jour, les substances responsables des malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces. En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique particulier n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi de grossesses exposées au fenticonazole est insuffisant pour exclure tout risque. En conséquence, par mesure de précaution, il est préférable de ne pas utiliser le nitrate de fenticonazole pendant la grossesse. <u>Allaitement</u> Chez la femme, l'absorption du nitrate de fenticonazole par la muqueuse vaginale est très faible. Le passage du nitrate de fenticonazole dans le lait maternel à partir de cette forme topique est à priori négligeable.
5.3. Données de sécurité préclinique Au cours des études des fonctions de reproduction chez l'animal, il a été mis en évidence, comme pour certains autres imidazolés, un effet embryolétal et foetolétal à la dose de 5 mg/kg chez le lapin et de 40 mg/kg chez le rat, après administration orale.	5.3. Données de sécurité préclinique Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administrations répétées conduites par voie orale et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études de toxicité pour la reproduction réalisées par voie orale n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité, ni de tératogénicité mais une embryofœtotoxicité chez le rat à partir de 40mg/kg et chez le lapin à toutes les doses testées.