

Informe estàndard

Eberconazole

Nom comercial: Ebernet [®] , Ebertop [®] , Ebesupol [®]	Laboratori: Salvat, Chiesi España
Composició: Eberconazole 1% crema	Fàrmacs comparadors: Clotrimazole, Ketoconazole, Miconazole
Procediment i data d'autorització: Nacional. febrer de 2004	Data d'avaluació: novembre 2006
Qualificació del CANM * : No suposa un avenç terapèutic	La novetat no aporta avantatges front altres medicaments ja disponibles en la indicació per a la que ha estat autoritzada

* Possibles qualificacions: important millora terapèutica; modesta millora terapèutica; aporta en situacions concretes ; no suposa un avenç terapèutic; no valorable: informació insuficient

RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT**1. Indicacions aprovades¹:**

Tractament cutani d'infeccions dermatofítics de la pell com ara *tinea corporis*, *tinea cruris* i *tinea pedis*.

2. Mecanisme d'acció^{1,2}:

Eberconazole és un derivat imidazòlic, l'espectre d'activitat antimicòtica del qual inclou dermatòfits, llevats i altres fongs patògens. Estudis in vitro suggereixen que eberconazole, igual que altres imidazoles, inhibeix la síntesi de l'ergosterol, component fonamental de la membrana citoplasmàtica i provoca una alteració de la seva estructura i funció que determina la inhibició del creixement del fong.

3. Dades farmacocinètiques¹:

En els assajos clínics duts a terme per determinar l'absorció sistèmica d'eberconazole 1 %, no es van observar nivells detectables en plasma ni en orina al final del període d'estudi.

4. Posologia i forma de administració¹:

Cal aplicar l'eberconazole dues vegades al dia, durant quatre setmanes. Si després d'aquest període de tractament no s'observa millora clínica, el diagnòstic s'ha de reconsiderar.

La crema ha d'aplicar-se amb la punta dels dits i s'ha d'evitar que el tub entri en contacte directe amb la zona infectada. S'ha d'estendre de manera homogènia, en quantitat suficient per cobrir l'extensió de la lesió i

zones adjacents, i cal afavorir la seva penetració a través d'un lleuger massatge. En lesions de localització intertriginosa, s'ha d'aplicar una quantitat petita de la crema per evitar la maceració de la pell.

5. Dades d'eficàcia:

Es disposa, únicament, de 2 assajos clínics comparatius d'eberconazole: un, respecte de clotrimazole⁴ i un altre, respecte de miconazole.⁵ Laboratoris Salvat va ser el promotor dels dos assajos clínics, que són d'una qualitat metodològica acceptable (puntuació de 3 sobre 5, en l'escala de Jadad). La variable d'eficàcia primària utilitzada en els assajos es va descriure amb l'expressió "resposta efectiva", és a dir, resposta al tractament definida com l'eradicació micològica (cultiu negatiu) i la curació clínica (resolució completa o pràcticament completa de les lesions cutànies visibles: suma de signes i símptomes clínics ≤ 2). La valoració d'aquests signes i símptomes clínics (eritema, pruija i descamació) es va fer mitjançant una escala de puntuació del 0 al 3 (0: absent, 1: lleu, 2: moderat, 3: sever).

En un dels assajos clínics⁴ de fase III, multicèntrics, aleatoritzats, doble cec, es va comparar eberconazole crema 1 %, cada 12 hores, respecte de clotrimazole 1 %, cada 12 h, durant 4 setmanes en un total de 432 pacients amb micosi cutània (dermatofitosi, candidiasi o pitiriasi versicolor). D'aquests, 260 pacients van presentar infeccions per fongs dermatofítics (confirmades per cultiu): *tinea corporis*, *cruris* o *pedis*. La variable d'eficàcia primària -percentatge de resposta clínica efectiva en dermatofitosi a les 4 setmanes- va ser, respectivament, del 66,2 % i 60,6 %, sense que presentés diferències significatives. A les 10 setmanes (4 de tractament però 6 de seguiment) es va incrementar al 76,7 % en eberconazole i al 65,4 % en clotrimazole ($p=0,0472$). La resposta micològica (cultiu negatiu) a les 4 setmanes va ser de 63,2 % i 57,5 % respectivament, sense que presentés significació estadística. Els dos grups van presentar el mateix percentatge de recidives (2,8 %). La taxa d'abandonaments va ser similar en els dos grups: 9,8 % en eberconazole comparat amb 10,5 % en clotrimazole; la majoria d'abandonaments va ser per falta d'eficàcia (42,8 % comparat amb 51,1%). D'aquest assaig clínic no es comenten els resultats sobre els pacients amb infeccions per *candida spp* o *malassezia spp*, ja que eberconazole no té aquestes indicacions registrades⁴.

A l'article de Palacio A. *et al.* 2001² es van publicar els resultats parcials de la subpoblació corresponent a un dels centres participants de l'assaig clínic comentat anteriorment.⁴

En l'altre assaig clínic⁵ multicèntric, aleatoritzat, doble cec, en 360 pacients amb *tinea pedis*, *corporis* o *cruris* confirmada en cultiu, es va comparar eberconazole 1 % respecte de miconazole 2 %, tots dos en 2 aplicacions al dia durant 4 setmanes. Els percentatges de resposta efectiva a les 4 setmanes (ITT) van ser similars: 76,1 % i 75,0 %, respectivament, per la qual cosa es conclou que l'eficàcia clínica és equivalent (no presenta inferioritat demostrada). La resposta micològica (cultiu negatiu; variable d'eficàcia secundària) a les 4 setmanes va ser del 28,8 % i 24,4 %, respectivament. La metodologia de l'estudi preveia avaluacions a les 2, 4 i 8 setmanes, però només es mostren els resultats a les 8 setmanes.

6. Dades de seguretat:

• Reaccions adverses

Les reaccions adverses comunicades de manera més freqüent van ser eritema i pruija a la zona d'aplicació^{1,4,5}. Altres reaccions cutànies que es van manifestar de manera poc freqüent ($\geq 1/1.000$ i $< 1/100$) foren: èczema, descamació, fol·liculitis i pústules. Totes les reaccions van ser, en general, de caràcter lleu i transitori¹.

A l'estudi respecte de clotrimazole⁴, el percentatge de pacients amb efectes adversos va ser superior en el grup d'eberconazole respecte a clotrimazole: 6,1 % i 3,7 % (significació estadística no especificada). El nombre total d'efectes adversos notificats va ser similar: 16 i 15 esdeveniments, respectivament, i no es van trobar diferències en relació amb la intensitat d'aquests. No es va identificar cap esdeveniment advers greu.

A l'estudi enfront de miconazole, el percentatge de pacients amb efectes adversos va ser similar en els dos grups: 7,0 % en eberconazole, comparat amb 6,8 % en miconazole. Els relacionats amb el tractament van ser aproximadament del 3 % en els dos grups. Es va tractar d'efectes adversos del tipus eritema, pruija o descamació que van ser locals, lleus (excepte un pacient en cada grup) i transitoris, no es van observar diferències entre els grups amb eberconazole i miconazole⁵.

- **Contraindicacions i precaucions** ¹

Contraindicacions:

- Hipersensibilitat a antifúngics imidazòlics o a qualsevol dels seus excipients.

Precaucions:

- No s'han d'utilitzar embenats oclusius o que no deixin transpirar, ja que podria afavorir-se el desenvolupament de llevats i la consegüent irritació cutània.
- No s'ha d'utilitzar per via oftàlmica ni aplicar en mucoses.
- Cal interrompre el tractament en cas de produir-se alguna reacció de sensibilització o irritació.
- Aquest medicament conté com a excipients:
 - Parahidroxibenzoat de metil, que pot causar reaccions al·lèrgiques (possiblement retardades).
 - Propilenglicol, que pot causar irritació cutània.

- **Interaccions amb aliments i medicaments** ¹

Encara que no s'han descrit interaccions específiques amb altres medicaments, es recomana evitar d'utilitzar-lo concomitantment amb altres preparats d'ús cutani, amb la finalitat d'evitar el risc d'interaccions potencials entre tractaments.

- **Utilització en grups especials** ¹

Infants: No es disposa d'estudis específics en menors de 18 anys.

Ancians: No cal modificar la pauta posològica recomanada en adults.

Embaràs: No es disposa de dades adequades sobre l'ús d'eberconazole en dones embarassades i els estudis en animals són insuficients.

Lactància: Es desconeix si s'excreta en la llet materna.

Insuficiència renal i hepàtica: No cal modificar la pauta posològica recomanada en adults amb la funció renal i/o hepàtica alterades.

RESUM DE L'ANÀLISI COMPARATIVA

(Principis Actius de Referència: *Clotrimazole, Ketoconazole, Miconazole*)

1. Eficàcia

Es disposa de dos assajos clínics amb comparador actiu. En un estudi⁴ multicèntric, aleatoritzat, doble cec, s'ha comparat eberconazole crema 1 %, respecte de clotrimazole 1 %, els dos administrats cada 12 hores durant 4 setmanes en pacients amb micosis cutànies. Les taxes de resposta al tractament (el cultiu negatiu i la suma de signes i símptomes clínics ≤ 2) i la micològica (el cultiu negatiu) en dermatofitosis no van presentar diferències significatives després de les 4 setmanes de tractament. A les 10 setmanes, la resposta efectiva va ser significativament més gran en el grup d'eberconazole. La taxa d'abandonaments va ser al voltant del 10 % en els dos grups i va ser majoritàriament per falta d'eficàcia.

En un altre assaig clínic⁵ multicèntric, aleatoritzat, doble cec, en dermatofitosis es va comparar eberconazole 1 % amb miconazole 2 %; tots dos en 2 aplicacions al dia durant 4 setmanes. Els percentatges de resposta efectiva a les 4 setmanes van ser similars: 76,1 % i 75,0 %, respectivament.

No existeixen dades d'eficàcia comparativa respecte de ketoconazole.

Conclusió: EFICÀCIA SIMILAR

2. Seguretat

Les reaccions adverses comunicades de manera més freqüent van ser eritema i pruija a la zona d'aplicació^{4,5}. Altres reaccions cutànies que es van manifestar de manera poc freqüent van ser: èczema, descamació, fol·liculitis i pústules. Totes les reaccions van ser, en general, de caràcter lleu i transitori¹.

A l'estudi respecte de clotrimazole, el percentatge de pacients que van presentar efectes adversos va ser superior en el grup d'eberconazole (6,1 %) que en el de clotrimazole (3,7 %). El nombre total (16 i 15 esdeveniments, respectivament) i la intensitat dels efectes adversos notificats va ser similar. No es va identificar cap esdeveniment advers greu.⁴

En l'assaig respecte de miconazole, els efectes adversos relacionats amb el tractament van ser aproximadament del 3 % en els dos grups. Els pacients van presentar efectes adversos del tipus eritema o pruija que van ser majoritàriament locals, lleus i transitoris; no es van observar diferències entre els grups amb eberconazole i miconazole.⁵

Conclusió: SEGURETAT SIMILAR

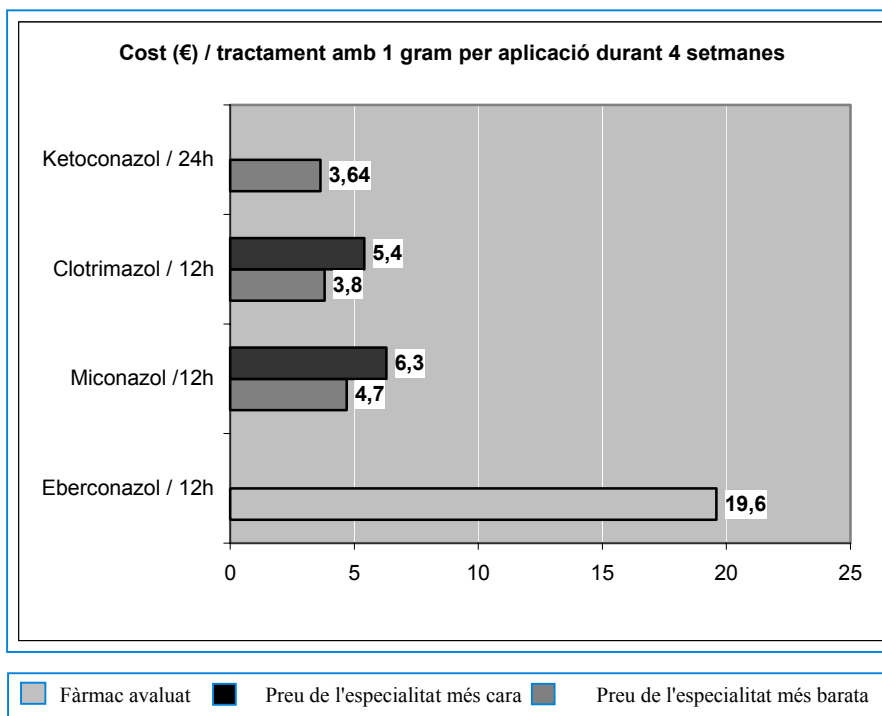
3. Pauta

No hi ha diferències en les pautes d'eberconazole, clotrimazole o miconazole, ja que tots ells s'han d'aplicar cada 12 hores durant unes 4 setmanes. Ketoconazole s'aplica cada 24 hores.^{1,6,7}

Conclusió: PAUTA SIMILAR A CLOTRIMAZOLE I MICONAZOLE. INFERIOR A KETOCONAZOLE.

4. Cost

El cost del tractament amb eberconazole (preu per gram de producte o preu per tractament global) és 3-4 vegades superior als preus de clotrimazole, miconazole o ketoconazole.



Conclusió: COST SUPERIOR

5. Lloc en la Terapèutica.

La gran majoria d'infeccions dermatofítiques requereixen tractament tòpic durant 3 o 4 setmanes amb derivats azòlics: clotrimazole, ketoconazole, miconazole, etc. L'eficàcia d'aquests compostos és similar. El lloc en terapèutica d'eberconazole és molt limitat, ja que es restringeix al d'un derivat azòlic sense més eficàcia que els altres, amb seguretat limitada per la falta d'experiència d'ús i amb un preu molt superior a la resta.

6. Dictamen

Eberconazole és un derivat imidazòlic d'eficàcia, seguretat i pauta similars als altres imidazoles de referència com són miconazole i clotrimazole, però amb un cost molt superior. La pauta de ketoconazole és més còmoda que la de la resta.

Qualificació*: No suposa un avenç terapèutic

Aquesta avaluació ha estat revisada per la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) i per l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerques Mèdiques (AATRM).

Per a la seva realització s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixta d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Institut Català de la Salut, Aragó i Navarra.

7. Bibliografia

1. Fitxa tècnica d'eberconazole: Ebernet®. Lab. Salvat. Març de 2004.
2. del Palacio A, Ortiz FJ, Pérez A, Pazos C, Garau M, Font E. A double-blind randomized comparative trial: eberconazole 1% cream versus clotrimazole 1% cream twice daily in candida and dermatophyte skin infections. *Mycoses*. 2001; 44 (5): 173-180.
3. Barbanj MJ, Antonijon R, García-Gea C, Puntos M, Gich I, Jane F. Eberconazole cream: topical and general tolerability, sensitisation potential, and systemic availability. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2005 May; 27(4): 227-234.
4. Fonseca E. Eficacia de eberconazol crema al 1% frente a clotrimazol crema al 1% en pacientes con micosis cutáneas. *Piel*. 2004; 19 (9): 480-484.
5. Repiso T, López S, Rodríguez C, del Río R, Badell A, Gratacós MR. Eberconazole 1% cream is an effective and safe alternative for dermatophytosis treatment: multicenter, randomized, double-blind, comparative trial with miconazole 2% cream. *International Journal of Dermatology*. 2006; 45: 600-604.
6. Ficha técnica de Clotrimazol: Clotrimazol Bayrofarm ®. Lab. Química Farmacéutica Bayer. Septiembre 1998.
7. Fitxa tècnica de Miconazol: Tremix®. Lab. Korhispana. Novembre de 1993.
8. Crespo-Erchiga V, Delgado-Florencio V. Micosis cutáneas. *Med Clin (Barc)* 2005; 125(12): 467-474.
9. Gimeno Carpio E. Tratamientos tópicos empleados en el tratamiento de las micosis cutáneas superficiales. *Med Clin (Barc)* 2005; 125 (Supl 2): 43-46.

INFORME D'EBERCONAZOLE: TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS

Referència (autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats** (mesura de l'efecte/valors p/ intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad)
Fonseca E. Pell 2004; 19 (9): 480-4 Refer. 3	AC fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cec, paral·lel, controlat respecte de comparador actiu. Durada de 4 setmanes. <u>Objectiu:</u> Avaluar l'eficàcia d'eberconazole 1 % vs. clotrimazole 1 % en el tractament de micosis cutànies.	432 pacients aleatoritzats. Mitjana d'edat de 36 anys (10-70 anys): · EBER: n= 214 · CLO: n= 214 428 anàlisis de seguretat ↓ 285 dermatofitosis → 260 en anàlisis d'eficàcia: diagnòstic confirmat per cultiu de dermatofitosis: · EBER: n=133 · CLO: n=127 Anàlisi ITT <u>Criteris d'inclusió:</u> Pacients amb infecció cutània produïda per dermatòfits (<i>tinea corporis</i> , <i>t. cruris</i> , <i>t. pedis</i>), <i>candida</i> spp. o <i>melassezia</i> spp. <u>Criteris d'exclusió:</u> NE	Aleatorització (1:1) a tractament cada 12 h durant 4 setmanes amb crema de: · EBER 1 % · CLO 1 %	<u>Variable d'eficàcia primària en infeccions per dermatòfits:</u> ➢ Resposta efectiva (Cultiu negatiu + suma de signes ^o i símptomes ≤ 2) a les 4 i a les 10 setmanes: <u>Variables d'eficàcia secundària:</u> ➢ Resposta micològica (cultiu negatiu) a les 4 setmanes ➢ Recidives	A les 4 setmanes de tractament: · EBER: 66,2 % · CLO: 60,6 % (NS) A les 10 setmanes (4 setmanes de tractament + 6 setmanes de seguiment): · EBER: 76,7 % · CLO: 65,4 % (p= 0,0472) · EBER: 63,2 % · CLO: 57,5 % (NS) Es descriuen per als 428 pacients totals de l'estudi: · EBER: 6/214 (2,8 %) · CLO: 6/214 (2,8 %)	<u>Efectes adversos</u> Es descriuen per als 428 pacients en general: EA similars en nombre i intensitat: EBER: 13/214 (6,1 %) CLO: 8/214 (3,7 %) Els EA més freqüents en els dos grups: eritema i pruija. <u>Abandonaments:</u> · EBER: 9,8 % (falta d'eficàcia 42,8 %) · CLO: 10,5 % (falta d'eficàcia 51 %)	3 DC: 1 Aleatoritzat: 1 Pèrdues: 1 DC OK: 0 Aleatorització OK : 0

** Els resultats recollits en aquesta taula són els que fan referència a la indicació aprovada per a eberconazole: dermatofitosis.

Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió/exclusió)	Pauta de tractament	Variables de mesura (end-point)	Resultats (mesura de l'efecte/valors p/ intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala de Jadad)
Repiso Montero et al. International Journal of Dermatology 2006; 45: 600-604. Refer. 4	AC multicèntric, aleatoritzat, doble cec, paral·lel, controlat enfront de comparador actiu. Durada de 4 setm. Anàlisis ITT Avaluacions a les 2,4 i 8 setmanes. <u>Objectiu:</u> Avaluar l'eficàcia d'eberconazole 1 % vs. miconazole 2 % en el tractament de dermatofitosis cutànies.	· 653 pacients de 18 o més anys en el screening inicial i anàlisis de seguretat: · EBER: n= 328 · MICO: n= 325 ↓ · 360 pacients amb <i>tinea pedis, corporis o cruris</i> confirmada per cultiu. Mitjana d'edat 45 anys: · EBER: n= 184 · MICO: n= 176	Aleatorització (1:1) a tractament amb crema de: EBER 1 % 2v/dia (n= 184) MICO 2 % 2v/dia (n= 176) Durant 4 setmanes	<u>Variable eficàcia primària:</u> ➤ Resposta efectiva (cultiu negatiu + suma de signes i símptomes clínics ≤ 2) a les 4 setmanes: <u>Variables d'eficàcia secundària:</u> ➤ Resposta micològica (cultiu negatiu) a les 4 setmanes	· EBER: 76,1 % · MICO: 75,0 % <i>eficàcia clínica equivalent (no inferioritat demostrada)</i> · EBER: 28,8 % · MICO: 24,4 % NE	<u>Efectes adversos</u> · EBER 23/328 (7,0 %): relacionats amb el tractament: 6/184 (3,3 %) eritema 3/184 (1,6 %) pruija 2/184 (1,1 %) descamació (NE) · MICO 22/325 (6,8 %): relacionats amb el tractament: 5/176 (2,8 %) eritema 2/176 (1,1 %), pruija 2/176 (1,1 %) descamació (NE) <u>Abandonaments a causa d'efectes adversos (eritema, pruija i descamació)</u> · EBER 1/184 (0,5 %) · MICO 1/176 (0,5 %) No es mostren resultats a les 8 setmanes.	3 DC: 1 Aleatoritzat: 1 Pèrdues: 0 DC Ok: 0 Aleatoritza. OK: 1

CLO: clotrimazole ; **EA:** efecte advers; **EBER:** eberconazole ; **ITT:** pacients avaluats per intenció de tractament definits com aquells que van rebre almenys una dosi de la medicació d'estudi; **MICO:** miconazole; **NE:** no especificat; [¶] **signes i símptomes clínics:** eritema, pruija i descamació, valorats mitjançant puntuació del 0 al 3 (0: absent, 1: lleu, 2: moderat, 3: sever).