

## NOVETATS TERAPÈUTIQUES 2019

Laura Diego<sup>1</sup> i Laia Robert<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya (CedimCat)

### Introducció

Durant els últims anys s'ha produït un increment del nombre de nous medicaments autoritzats. Concretament, durant l'any 2018 l'Agència Europea del Medicament (EMA) va emetre 84 opinions positives de les quals 42 corresponien a noves molècules comercialitzades per primera vegada. Tot i que aquesta xifra és inferior a les 59 molècules aprovades per la *Food and Drug Administration* durant l'any 2018, és superior a les aprovacions realitzades durant l'any 2017<sup>35</sup>, 2016<sup>27</sup> i 2015<sup>39</sup>. Aquestes novetats s'han centrat principalment en el tractament del càncer i les malalties infeccioses i en el camp de la neurologia i l'hematologia.

Un cop aprovats els medicaments acostumen a trigar uns mesos a comercialitzar-se. És per aquest motiu que en aquest *Butlletí* es revisen diferents medicaments considerats d'interès general que han estat autoritzats abans del 2018: el brodalumab, un nou agent biològic per a la psoriasis; el lesinurad, el primer d'una nova família d'uricosúrics per al tractament de la gota; l'ozenoxacina, una quinolona tòpica per al tractament de l'impetigen, i la propiverina, un antiespasmòdic urinari.

Tot i que l'EMA autoritza la comercialització d'aquells medicaments eficaços i segurs, cal tenir en compte que les autoritzacions es realitzen d'acord amb la informació disponible als assajos clínics i que el perfil de seguretat del medicament s'acaba de matisar amb l'exposició poblacional. Per tal de garantir el balanç benefici-risc dels medicaments comercialitzats, l'EMA realitza un seguiment continuat que s'intensifica durant els cinc primers anys de vida del medicament. Per això, és essencial notificar totes les sospites de reaccions adverses a través del sistema de *targeta groga* i així contribuir a la millora del coneixement sobre la seguretat dels medicaments.

### Bibliografia

Mullard A. EMA recommended 35 new drugs in 2017. *Nat Rev Drug Discov.* 2018 Feb 1;17(2):86.  
EMA. Human Medicines Highlights 2018. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/documents/report/human-medicines-highlights-2018\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/report/human-medicines-highlights-2018_en.pdf).

### Brodalumab

**Nom comercial:** Kyntheum®.

**Laboratori:** Leo Pharma.

**Acció farmacològica:** anticòs monoclonal recombinant que s'uneix i bloqueja el receptor A de la interleucina-17.

**Presentacions:** Kyntheum® 210 mg, 2 xeringues precarregades 0,5 mL.

**PVP notificat:** 1150,31 €.

**Indicacions aprovades:** tractament de la psoriasis en placa de moderada a greu en adults que siguin candidats a tractament sistèmic.

**Condicions de dispensació:** diagnòstic hospitalari (DH) de dispensació a través dels serveis de farmàcia hospitalària a l'àmbit de l'SNS.

**Condicions de finançament:** inclòs en l'oferta de l'SNS.

**Classificació terapèutica:** L04A. Immunosupressors.

**Fons consultades:**

Catàleg de la prestació farmacèutica electrònica (PFC) del Servei Català de la Salut.

La psoriasis és una malaltia cutània de naturalesa inflamatòria, crònica i recidivant i té una prevalença 1,5-3% de la població general a Europa. La forma clínica més freqüent és la psoriasis en plaques, que té una prevalença de 80% i es caracteritza per l'aparició de pàpules i plaques eritematodescamatives sovint pruriginoses que poden afectar cap, tronc i extremitats.<sup>1,2</sup> El tractament es basa en teràpies tòpiques (corticoesteroides, emol·lients, derivats de la vitamina D, retinoides, etc.), fototeràpia i teràpia sistèmica amb agents convencionals (per exemple, metotrexat i ciclosporina) o més recentment amb agents biològics. Aquests agents biològics han esdevingut una important opció de tractament i actualment al nostre entorn n'hi ha de diferents disponibles com ara l'*etanercept*, l'*infiximab*, l'*adalimumab*, l'*ustekinumab*, el *secukinumab*, l'*ixekizumab*, el *certolizumab*, el *guselkumab* i el *tildrakizumab*.<sup>3</sup> El brodalumab és un nou anticòs monoclonal que actua sobre la interleucina-17 (IL-17). Aquest medicament s'uneix i bloqueja el receptor A de l'IL-17 i això comporta una inhibició de les respostes induïdes per aquesta citocina que resulta en una normalització de la inflamació de la pell.<sup>4</sup>

Els estudis pivots del brodalumab són tres assajos de cegament doble i que s'han comparat amb placebo (AMAGINE-1, AMAGINE-2 i AMAGINE-3).<sup>5,6</sup> Aquests estudis van incloure un període de tractament comparatiu amb placebo de 12 setmanes (inducció); un període de cegament doble de manteniment fins a la setmana 52 amb diferents pautes de tractament actiu, inclouent-hi el control actiu amb ustekinumab a l'AMAGINE-2 i AMAGINE-3, i una fase d'extensió a llarg termini. Els pacients inclosos presentaven un índex de gravetat de l'àrea psoriàsica (PASI, per les seves sigles en anglès) inicial d'entre 9,4 i 72 (mitjana de 20) i una puntuació de l'Static Physicians Global Assessment (sPGA de 3 [moderada] a 5 [molt greu]). Les variables principals d'eficàcia van ser el percentatge de pacients que aconseguien un PASI 75 (reducció del 75% del valor de PASI respecte a l'inicial); el percentatge de pacients amb un valor de l'sPGA d'èxit entre 0 i 1, i el percentatge de pacients que aconseguien un PASI 100 (reducció del 100% del valor del PASI respecte al basal). Totes elles avaluades després de 12 setmanes de tractament.

A l'AMAGINE-1 (n = 661) els pacients es van aleatoritzar en una ràtio 1:1:1 a rebre brodalumab 210 mg, brodalumab 140 mg o placebo a la setmana 0, 1 i 2, i posteriorment, cada 2 setmanes.

L'AMAGINE-2 (n = 1.831) i l'AMAGINE-3 (n = 1.881) tenen un disseny idèntic i els pacients es van assignar (ràtio 2:2:1:1) a rebre brodalumab 210 mg cada 2 setmanes, brodalumab 140 mg cada 2 setmanes, dosi estàndard d'ustekinumab al dia 1, la setmana 4 i després cada 12 setmanes o placebo.

A la taula 1 s'adjunten els resultats de les variables principals d'eficàcia dels tres estudis a les 12 setmanes de tractament per a la dosi de brodalumab 210 mg (l'única aprovada), l'ustekinumab (AMAGINE-2 i AMAGINE-3) i placebo:

Els efectes adversos que s'han notificat amb més freqüència entre els pacients que van rebre brodalumab van ser artràlgia (4,6%), cefalea (4,3%), fatiga (2,6%), diarrea (2,2%) i dolor a nivell de l'orofaringe (2,1%).<sup>7</sup> També s'ha observat que les infeccions van ser més freqüents en els grups de tractament amb brodalumab i que la neutropènia es va produir més freqüentment en els tractaments amb brodalumab i ustekinumab que amb placebo. Les infeccions més freqüents van ser del sistema respiratori, les urinàries i les causades per la grip i per cànida.<sup>7</sup> D'altra banda, tot i que no s'ha confirmat una relació causal entre el brodalumab i les ideacions suïcides i el suïcidi, l'aparició d'alguns casos en els assajos clínics ha fet que aquest efecte s'inclouï dins el pla de riscos d'aquest medicament.<sup>4,8</sup>

El brodalumab 210 mg administrat per via subcutània a les setmanes 0, 1 i 2, i posteriorment, cada 2 setmanes, ha mostrat de forma convincent una reducció dels signes de la psoriasi en placa moderada-greu i presenta un perfil similar als altres agents biològics antagonistes de l'IL-17. No obstant això, tot i ser el tercer fàrmac disponible que actua sobre l'IL-17 i amb un mecanisme d'acció lleugerament diferent, es desconeixen els seus efectes adversos a llarg termini. Encara que el brodalumab en comparació amb l'ustekinumab ha mostrat una superioritat en els pacients que aconseguen un PASI 100 a les 12 setmanes de tractament, són necessàries més comparacions directes per establir una superioritat d'aquest medicament respecte als altres antagonistes de l'IL-7 (secukinumab i ixekizumab). Així doncs, el brodalumab es considera actualment una alternativa terapèutica més als altres agents biològics en segona línia de tractament en pacients amb psoriasi moderada-greu que no responen, estan contraindicats o tenen intolerància als tractaments convencionals.<sup>7,9</sup> Malgrat això, en casos de psoriasi extensa, greu i incapacitant que requereix un abordatge amb medicaments biològics des de l'inici, el brodalumab podria ser una opció terapèutica adequada des de l'inici.<sup>7</sup> Pròximament el Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut publicarà les seves recomanacions d'ús.

**Taula 1. Principals resultats d'eficàcia del brodalumab**

Variables principals	AMAGINE-1		AMAGINE-2			AMAGINE-3		
	Brodalumab	Placebo	Brodalumab	Ustekinumab	Placebo	Brodalumab	Ustekinumab	Placebo
PASI 75	83% (185/222) (IC 95%: 78-88)	2,7% (6/220) (IC 95%: 1-6)	86% (528/612)	70% (210/300) p = 0,08	8,1% (25/309) p < 0,001	85% (531/624)	69% (217/313) p = 0,007	6% (19/315) p
sPGA 0/1	76% (168/222) (IC 95%: 70-81)	1,4% (3/220) (IC 95%: 0-4)	79% (481/612)	61% (183/300) p < 0,001	3,9% (12/309) p < 0,001	80% (497/624)	57% (179/313) p < 0,001	4,1% (13/315) p < 0,001
PASI 100	42%	0,5% p < 0,001	44% (272/612)	22% (65/300) p < 0,001	0,6% (2/309) p < 0,001	37% (229/624)	19% (58/313) p = 0,004	0,3% (1/315) p < 0,001

PASI 75: reducció del 75% en la puntuació del PASI respecte al basal; sPGA 0/1: Static Physicians Global Assessment; PASI 100: reducció del 100% en la puntuació del PASI respecte al basal, resolució completa.

## Referències bibliogràfiques

1. Tractament de la psoriasis amb agents biològics. BIT, 2014, 25:10. A: [en línia]. [Consulta: 21 desembre 2015]. Disponible a: [http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6\\_publicacions/butlletins/butlleti\\_informacio\\_terapeutica/documents/arxius/BIT\\_v25\\_n10\\_2014.pdf](http://medicaments.gencat.cat/web/.content/minisite/medicaments/professionals/6_publicacions/butlletins/butlleti_informacio_terapeutica/documents/arxius/BIT_v25_n10_2014.pdf).
2. Informe de posicionamiento terapéutico de secukinumab (Cosentyx®). A: [en línia]. [Consulta: 21 desembre 2015]. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-secukinumab-Cosentyx.pdf>.
3. Brodalumab (Kyntheum). Scottish Medicines Consortium. NHS Scotland. 2018. A: [en línia]. [Consulta: 13 desembre 2018]. Disponible a: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/brodalumab-kyntheum-resubmission/>.
4. Kyntheum. Assessment report. European Medicines Agency. May 2017. A: [en línia]. [Consulta: 13 desembre 2018]. Disponible a: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kyntheum-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/kyntheum-epar-public-assessment-report_en.pdf).
5. Papp, K.A. et al. A prospective phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of brodalumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. A: *British Journal of Dermatology*. 2016, Vol. 175, núm. 2, p. 273-286. ISSN 00070963. DOI 10.1111/bjd.14493.
6. Lebwohl, M. et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis. A: *New England Journal of Medicine*. 2015, Vol. 373, núm. 14, p. 1318-1328. ISSN 0028-4793. DOI 10.1056/NEJMoa1503824.
7. Informe de posicionamiento terapéutico de brodalumab (Kyntheum) en psoriasis en placas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Noviembre 2018. A: [en línia]. [Consulta: 13 desembre 2018]. Disponible a: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-brodalumab-Kyntheum-psoriasis.pdf>.
8. Lebwohl, M.G. et al. Psychiatric adverse events during treatment with brodalumab: Analysis of psoriasis clinical trials. A: *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2018, Vol. 78, núm. 1, p. 81-89. e5. ISSN 1097-6787. DOI 10.1016/j.jaad.2017.08.024.
9. Brodalumab for treating moderate to severe plaque psoriasis. Guidance and guidelines NICE. 2018. A: [en línia]. NICE. [Consulta: 13 desembre 2018]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta511>.

## Lesinurad

**Nom comercial:** Zurampic®.

**Laboratori:** Grünenthal.

**Acció farmacològica:** hipouricèmicant.

**Presentacions:** Zurampic® 200 mg, 30 comprimits recoberts amb pel·lícula.

**PVP:** 39,33 €.

**Indicacions aprovades:** en combinació amb un inhibidor de la xantina-oxidasa per al tractament adjuvant de la hiperuricèmia en pacients amb gota (amb tofus o sense) que no han assolit les concentracions sèriques d'àcid úric desitjades amb una dosi adequada d'un inhibidor de la xantina-oxidasa.

**Condicions de dispensació:** recepta mèdica.

**Condicions de finançament:** finançat.

**Classificació terapèutica:** M04A. Preparats antigotosos.

**Fonts consultades:**

Bot PLUS 2.0 [en línia]. [Consulta: 12 desembre 2018. Disponible a: <http://www.portalfarma.com>].

Catàleg de la prestació farmacèutica electrònica (PFC) del Servei Català de la Salut.

La gota és la forma més freqüent d'artritis inflamatòria i es caracteritza per períodes d'inflamació greu de les articulacions que cursen amb dolor. La hiperuricèmia (> 7mg/dL d'àcid úric) es produeix com a conseqüència d'una alteració del metabolisme de l'urat, però cal tenir en compte que només un percentatge molt petit dels pacients amb hiperuricèmia presenten gota. No obstant això, la hiperuricèmia crònica augmenta els dipòsits d'urat monosòdic a les articulacions i el risc dels atacs de gota i la presentació de tofus.<sup>1,2</sup>

El maneig de la gota inclou canvis d'estil de vida com l'increment de l'exercici, la reducció de pes i del consum d'alcohol, així com mantenir una dieta equilibrada. Entre les mesures farmacològiques es disposa de medicaments per tractar els atacs aguts de gota, d'hipouricèmicants per a eliminació i profilaxi dels dipòsits d'urat i la profilaxi antiinflamatòria a l'inici d'un nou tractament.

El lesinurad és el primer d'una nova família d'uricosúrics, que disminueix la reabsorció d'àcid úric al túbul proximal que resulta en una reducció de la uricèmia.<sup>1,2</sup> S'ha autoritzat com adjuvant en combinació amb un inhibidor de la xantina-oxidasa (IXO) per als pacients que no aconsegueixen amb una IXO en monoteràpia les concentracions objectiu d'àcid úric. Cal recor-

dar que **abans d'iniciar el tractament amb lesinurad s'ha d'assegurar que el pacient porti la dosi màxim tolerada d'al-lopurinol (100-900 mg).**<sup>3</sup> En el cas que s'hagi de suspendre el tractament d'al-lopurinol, cal retirar també el lesinurad ja que només es tracta d'un fàrmac adjuvant.<sup>3</sup> La dosi recomanada és de 200 mg/24 h i s'ha de prendre amb aigua i amb els àpats a la mateixa hora que la dosi d'al-lopurinol, habitualment al matí.<sup>4</sup> El lesinurad no requereix ajust de dosi en insuficiència renal (IR) o hepàtica lleu-moderada, malgrat això, no es recomana el seu ús en insuficiència renal o hepàtica greu i es recomana administrar amb precaució en IR moderada.<sup>3,4</sup> Els inhibidors del CYP2C9, com el fluconazole, poden disminuir l'eficàcia del lesinurad i els inductors, com la rifampicina, augmentar-la. A més, cal tenir en compte que en ser un inductor del CYP3A4 pot reduir l'eficàcia de medicaments com el sildenafil o l'amlodipina.<sup>5</sup>

L'eficàcia i seguretat del lesinurad, en combinació amb al-lopurinol o febuxostat, s'ha estudiat en 3 assajos clínics fase III pivots de 12 mesos de durada i comparatius amb placebo (CLEAR 1, CLEAR 2 i CRYSTAL) en un total de 1.541 adults amb gota i una resposta inadequada al tractament.<sup>6-8</sup> (Vegeu taula 2). Es poden consultar amb més detall aquests estudis a *l'informe d'avaluació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut*.<sup>5</sup> Els estudis CLEAR van mostrar que el lesinurad 200 mg/24 h és superior a placebo en el control de les concentracions d'àcid úric en aquells pacients que no aconseguen un bon control amb al-lopurinol en monoteràpia.<sup>6,7</sup> Contràriament, no es van a observar diferències respecte a placebo en la incidència de brots de gota ni en la resolució de tofus. A l'estudi CRYSTAL, el lesinurad es va estudiar en pacients amb tofus i amb unes concentracions d'àcid úric basal de 5,3 mg/dl. Després d'haver pres febuxostat 80 mg/24 h durant 3 setmanes els pacients es van aleatoritzar a rebre lesinurad o placebo durant 12 mesos. Lesinurad 200 mg no va poder demostrar la seva superioritat respecte a placebo en el control de les concentracions d'àcid úric ni tampoc en altres variables secundàries (atacs aguts i resolució de tofus).<sup>3</sup>

Pel que fa a la seguretat, es disposa de dades d'utilització de fins a 24 mesos que mostren una bona tolerabilitat del lesinurad en els estudis pivots fase III i extensions. Els efectes adversos més freqüents han estat infecció del tracte respiratori superior (10,1%), nasofaringitis (9,0%) i artràlgia (7,2%). En general, els efectes adversos van ser de caràcter lleu-moderat i van resoldre de forma espontània sense necessitat de retirar el tractament. La dosi de 400 mg i en monoteràpia es va associar a toxicitat renal, però en la dosi autoritzada de 20 mg en combinació amb un IXO es va reduir la incidència i la gravetat dels esdeveniments renals; per aquest motiu, es recomana monitorar periòdicament la funció renal. Hi ha incerteses sobre la seva seguretat cardiovascular, ja que es va detectar una incidència superior d'esdeveniments cardiovasculars majors. En aquest sentit, l'EMA ha sol·licitat estudis addicionals i de moment no es recomana el seu ús en pacients amb insuficiència cardíaca (NYHA II-IV), hipertensió arterial no controlada, ictus, trombosi venosa profunda o infart de miocardi.<sup>2,3</sup>

El lesinurad, en combinació amb al-lopurinol, ha mostrat disminuir aproximadament 1 mg/dl les concentracions d'àcid úric de forma sostinguda durant almenys dos anys.<sup>3</sup> No obstant això, no ha demostrat beneficis en les reduccions dels atacs de gota o del nombre de tofus. En general sembla un medicament ben tolerat, però hi ha algunes incerteses sobre la seguretat renal i cardiovascular que l'EMA ha incorporat dins del Pla de gestió riscs (PGR). Tot i que amb aquestes dades no és possible

**Taula 2. Principals resultats dels estudis pivots del lesinurad**

Estudi	Disseny	Tractament	% pacients amb objectiu àcid úric (diferència vs. placebo)
CLEAR 1 (6)	n = 607 Pacients amb resposta inadequada al al·lopurinol	Al·lopurinol + lesinurad 200 mg Al·lopurinol + lesinurad 400 mg* Al·lopurinol + placebo	54% (26%; p < 0,0001) 59% 28%
	Durada 12 mesos		
CLEAR 2 (7)	n = 610 Pacients amb resposta inadequada al al·lopurinol	Al·lopurinol + lesinurad 200 mg Al·lopurinol + lesinurad 400 mg* Al·lopurinol + placebo	55% (32%; p < 0,0001) 67% 23%
	Durada 12 mesos		
CRYSTAL (8)	n = 324 Pacients amb gota amb tofus i en tractament	Febuxostat 80 mg + lesinurad 200 mg Febuxostat 80 mg + lesinurad 400 mg* Febuxostat 80 mg + placebo	57% (10%; p= 0,1298) 76% 47%
	Durada 12 mesos		

(\*) La dosi de 400 mg de lesinurad no està autoritzada.

recomanar l'ús del lesinurad de forma sistemàtica, el Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut ha considerat que pot ser candidat en aquelles situacions en què els pacients han exhaurits altres alternatives disponibles i que compleixen els següents criteris clínics: adults amb gota, en els quals és imprescindible el control de la uricèmia, quan no s'han assolit les uricèmies objectiu amb l'al·lopurinol optimitzat ( $\geq 300$  mg o  $\geq 200$  mg en insuficiència renal lleu-moderada) i no es tolera el febuxostat o aquest està contraindicat.<sup>3</sup>

## Referències bibliogràfiques

- Anònim. An Update on the management of gout. DTB 2018; 56:1.
- Deeks. Lesinurad: a Review in Hyperuricaemia. Drugs Aging 2017; 34(5):401-410.
- Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Lesinurad per al tractament de la hiperuricèmia en pacients amb gota. Barcelona: Servei Català de la Salut. Generalitat de Catalunya; 2018.
- AEMPS. Fitxa tècnica Lesinurad. Disponible a: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html>.
- Robinson PC, Dalbeth N. Lesinurad for the treatment of hyperuricaemia in people with gout. Expert Opin Pharmacother. 2017;18(17):1875-1881.
- Saag KG, Fitz-Patrick D, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, Adler S, et al. Lesinurad Combined With Allopurinol: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Gout Patients With an Inadequate Response to Standard-of-Care Allopurinol (a US-Based Study). Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ) 2017;69:203-12.
- Bardin T, Keenan RT, Khanna PP, Kopicko J, Fung M, Bhakta N, et al. Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study). Ann Rheum Dis 2017;76:811-20.
- Dalbeth N, Jones G, Terkeltaub R, Khanna D, Kopicko J, Bhakta N, et al. Lesinurad, a Selective Uric Acid Reabsorption Inhibitor, in Combination With Febuxostat in Patients With Tophaceous Gout: Findings of a Phase III Clinical Trial. Arthritis Rheumatol. 2017;69:1903-13.

## Ozenoxacina

**Nom comercial:** Ozanex®.

**Laboratori:** Ferrer Internacional.

**Acció farmacològica:** quinolona antimicrobiana no fluorada amb activitat inhibidora dual davant els enzims implicats en la replicació de l'ADN bacterià, l'ADN girasa i la topoisomerasa IV.

**Presentacions:** Ozanex® 10 mg/g, crema 10 g.

**PVP:** 18,73 €.

**Indicacions aprovades:** tractament a curt termini de l'impetigen no ampul·lar en adults, adolescents i nens a partir de 2 anys.

**Condicions de dispensació:** recepta mèdica (R).

**Condicions de finançament:** inclòs en l'oferta de l'SNS.

**Classificació terapèutica:** D06A. Antibiòtics per a ús tòpic.

**Fonts consultades:**

Bot PLUS 2.0 [en línia]. [Consulta: 12 desembre 2018. Disponible a: <http://www.portalfarma.com>].

Catàleg de la prestació farmacèutica electrònica (PFC) del Servei Català de la Salut.

L'impetigen és una infecció bacteriana bastant comuna que es presenta més freqüentment en nens entre 2 i 5 anys, encara que poden resultar afectades persones de totes les edats. La forma més habitual d'impetigen és l'impetigen no ampul·lar que es manifesta amb la presència de lesions que evolucionen de pàpules a vesícules, pústules i lesions crostoses principalment localitzades a la cara i les extremitats. Malgrat això, l'impetigen també es pot manifestar com a impetigen ampul·lar i com a eczema.<sup>1,2</sup>

La incidència de l'impetigen s'incrementa a l'estiu, i també a principis de la tardor, atès que es veu afavorida per la calor i la humitat. És una infecció habitualment de caràcter lleu, però molt contagiosa, que es transmet per contacte directe amb les lesions de la pell, o indirecte a partir d'objectes o roba compartida. Durant l'any 2018 es van notificar a la Xarxa de Vigilància Epidemiològica de Catalunya 43 brots d'impetigen. L'àmbit en el qual es van presentar amb una major freqüència va ser l'escolar, amb 38 brots i la major part d'aquests es van produir a la ciutat de Barcelona.<sup>3</sup>

Els patògens principals implicats en l'impetigen no ampul·lar són *S. pyogenes*, *S. aureus* (sol o com a coinfecció) i, ocasionalment, estreptococs dels grups C i G.<sup>4,5</sup> En els casos lleus i no complicats el tractament d'elecció és un tractament antimicrobià tòpic, el qual en comparació amb una teràpia oral s'associa a menys efectes adversos i a un risc inferior de contribuir a l'aparició de resistències bacterianes. Tot i això, en casos greus i en pacients amb moltes lesions pot ser necessària una teràpia antibiòtica oral.<sup>1</sup> Entre els antibiòtics tòpics, els que habitualment s'utilitzen són l'àcid fusídic o la mupirocina cada 8 h o la retapamulina cada 12 h, durant un període de 5-7 dies.<sup>1,4,5</sup> Tot i que es disposa d'altres preparats d'antibiòtics tòpics, com per exemple, bacitracina i neomicina, aquests no es consideren prou efectius per al tractament i no es recomana el seu ús.<sup>1</sup>

Als tres antibiòtics tòpics d'elecció en el tractament de l'impetigen no ampul·lar, recentment s'hi ha afegit un quart antibiòtic, l'ozenoxacina, una quinolona antimicrobiana tòpica. L'eficàcia i la seguretat d'aquesta nova quinolona es basa en dos estudis de fase 3 de cegament doble, comparatius amb un vehicle tòpic en pacients amb una edat de dos mesos en endavant.<sup>6,7</sup> Els pacients havien de tenir un diagnòstic clínic d'impetigen ampul·lar o no ampul·lar i una puntuació a la *Skin Infection Rating Scale*

(SIRS) de com a mínim un 8. En el primer estudi es van incloure 412 pacients que van rebre ozenoxacina 1% en crema o el vehicle tòpic administrats dos cops al dia durant 5 dies. La variable d'eficàcia s'havia definit com una puntuació en SIRS entre 0 i 1, i no haver requerit teràpia antibiòtica addicional. Aquesta es va aconseguir en un 55,2% dels pacients amb ozenoxacina en comparació amb el 39,2% amb el vehicle ( $p = 0,001$ ).

Els patògens més habitualment identificats van ser *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus pyogenes* i es va observar un èxit microbiològic a partir de la segona visita de seguiment.

El segon estudi ( $n = 465$ ), similar a l'anterior, va incloure un tractament amb ozenoxacina 1%, un tractament amb placebo i un tractament amb retapamulina 1%, administrats dos cops al dia durant 5 dies. En finalitzar, es va observar una resposta exitosa al tractament en 34,8% dels pacients en el grup de l'ozenoxacina, 37,7% en el grup de la retapamulina i en el 19,2% en el grup placebo ( $p = 0,003$ ). En aquest cas, els patògens més habituals van ser *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* i *Streptococcus pyogenes*.

En relació amb la seguretat, els efectes adversos són poc freqüents ( $< 1\%$ ) i en estudis de postcomercialització s'han notificat alguns casos d'erupcions de tipus rosàcia i dermatitis seboreica. Cal tenir en compte que un ús perllongat pot comportar una sobreinfecció per fongs o bacteris i en aquest cas cal suspendre el tractament i cal recordar que el seu ús és únicament tòpic i que no s'ha d'utilitzar per via oral, oftàlmica, intranasal o intravaginal.<sup>8</sup>

L'ozenoxacina ha sortit al mercat amb uns resultats en els assajos modestos, no s'ha comparat de forma directa amb les alternatives terapèutiques d'elecció i el seu cost és superior al d'aquestes. Per tant, quedaria com una alternativa de segona o tercera línia.<sup>9</sup> A més a més del fet que són necessaris més estudis per establir els seus beneficis i riscos, cal tenir en compte que es desconeix la probabilitat que té de promoure resistències bacterianes en relació amb la teràpia estàndard.<sup>1</sup>

## Referències bibliogràfiques

1. Impetigo - UpToDate. A: [en línia]. [Consulta: 11 desembre 2018]. Disponible a: [https://www.uptodate.com/contents/impetigo?search=impetigo&source=search\\_result&selectedTitle=1~120&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1110810](https://www.uptodate.com/contents/impetigo?search=impetigo&source=search_result&selectedTitle=1~120&usage_type=default&display_rank=1#H1110810).
2. Hartman-Adams, H., Banvard, C. i Juckett, G. Impetigo: diagnosis and treatment. A: *American family physician*. 2014, Vol. 90, núm. 4, p. 229-35. ISSN 1532-0650.
3. Salut Pública detecta 24 brots d'impetigen des de principis d'any. Agència de Salut Pública de Catalunya (ASPCAT). A: [en línia]. [Consulta: 11 desembre 2018]. Disponible a: <http://salutpublica.gencat.cat/ca/detalls/Article/20181024-Impetigen>.
4. Enfermedades bacterianas de la piel. *Pediatría Integral*. Órgano de expresión de la Sociedad Española de Pediatría Extrahospitalaria y Atención Primaria. A: [en línia]. [Consulta: 11 desembre 2018]. Disponible a: <https://www.pediatriaintegral.es/numeros-antiores/publicacion-2012-04/enfermedades-bacterianas-de-la-piel/>.
5. Conejo-Fernández, A.J. et al. Documento de consenso SEIP-AEPAP-SEPEAP sobre la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones cutáneas bacterianas de manejo ambulatorio. A: *Anales de Pediatría*. Elsevier, 2016, Vol. 84, núm. 2, p. 121.e1-121.e10. ISSN 16954033. DOI 10.1016/j.anpedi.2015.01.002.
6. Gropper, S. et al. Ozenoxacin 1% cream in the treatment of impetigo: a multicenter, randomized, placebo- and retapamulin-controlled clinical trial. A: *Future Microbiology*. 2014, Vol. 9, núm. 9, p. 1013-1023. ISSN 1746-0913. DOI 10.2217/fmb.14.78.
7. Rosen, T. et al. Efficacy and Safety of Ozenoxacin Cream for Treatment of Adult and Pediatric Patients With Impetigo. A: *JAMA Dermatology*. 2018, Vol. 154, núm. 7, p. 806. ISSN 2168-6068. DOI 10.1001/jamadermatol.2018.1103.
8. Ozenoxacin: LexiComp Drug Information. A: [en línia]. [Consulta: 11 desembre 2018]. Disponible a: [https://www.uptodate.com/contents/ozenoxacin-drug-information?source=see\\_link#F50876278](https://www.uptodate.com/contents/ozenoxacin-drug-information?source=see_link#F50876278).
9. Wren, C., Bell, E. i Eiland, L.S. Ozenoxacin: A Novel Topical Quinolone for Impetigo. A: *The Annals of pharmacotherapy*. 2018, Vol. 52, núm. 12, p. 1233-1237. ISSN 1542-6270. DOI 10.1177/1060028018786510.

## Propiverina

**Nom comercial:** Mictornorm.

**Laboratori:** Lacer SA.

**Acció farmacològica:** antiespasmòdic urinar.

**Presentacions:** Mictornorm® 30 mg, 28 càpsules d'alliberació modificada.

**PVP:** 28,59 €.

**Indicacions aprovades:** tractament simptomàtic de la incontinència urinària i/o increment de la freqüència i urgències urinàries en pacients adults amb síndrome de bufeta hiperactiva.

**Condicions de dispensació:** recepta mèdica (R).

**Condicions de finançament:** finançat.

**Classificació terapèutica:** G04B. Altres productes d'ús urològic, incloent-hi els antiespasmòdics urinaris.

**Fons consultades:**

Catàleg de la prestació farmacèutica electrònica (PFC) del Servei Català de la Salut.

La síndrome de la bufeta hiperactiva és un trastorn crònic que s'estima que afecta al voltant del 12% de la població general. Es caracteritza per la urgència urinària, amb incontinència o sense i, generalment, s'acompanya de nictúria i d'un increment de la freqüència urinària.<sup>1,2</sup> L'estratègia terapèutica inicial és el canvi d'estil de vida (entrenament de la bufeta, modificacions de la ingesta de líquids i evitar el consum de medicaments que causin incontinència urinària, així com el restrenyiment, entre altres). En cas que sigui insuficient, es pot valorar el tractament farmacològic amb l'objectiu de millorar els símptomes i la qualitat de vida, així com també la capacitat funcional de la bufeta. Tot i la seva modesta eficàcia, hi ha cinc anticolinèrgics urinaris disponibles (solifenacina, tolterodina, oxibutinina, fesoterodina i trospi) i amb comercialització de la propiverina es converteix en el sisè.<sup>1,2</sup> Cal tenir en compte que aquests medicaments es fan servir fonamentalment en pacients d'edat avançada i que en aquesta població, a més d'una alta incidència d'efectes adversos anticolinèrgics, es relacionen amb deteriorament cognitiu, caigudes i augment de la morbimortalitat quan es fan servir a llarg termini.<sup>3</sup>

La propiverina és un relaxant del detrusor amb propietats antimuscaríniques i moduladores del calci.<sup>1</sup> La dosi recomanada és de 30 mg un cop al dia administrada amb aliments o sense i no es recomana el seu ús en pacients amb insuficiència hepàtica moderada-greu.<sup>4</sup> Cal tenir en compte que com que es tracta d'un medicament antimuscarínic pot augmentar la càrrega anticolinèrgica del pacient quan s'administra conjuntament amb benzodiazepines, antidepressius tricíclics o neurolèptics.<sup>3,4</sup>

Les dades d'eficàcia i seguretat de la propiverina es basen fonamentalment en els resultats de dos assajos clínics pivots fase III (vegeu la taula 3) en què ha estat comparada amb placebo i amb tolterodina en un total de 1.312 pacients amb simptomatologia de bufeta hiperactiva. Addicionalment, es disposa d'una sèrie d'estudis de suport que es poden consultar a [\*l'informe d'avaluació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut\*](#). En el primer dels estudis pivot, la propiverina va mostrar la no inferioritat entre les dues pautes estudiades (15 mg/12 h i 30 mg/24 h) i ser superior a placebo en la reducció del nombre d'episodis d'incontinència urinària als 32 dies de tractament.<sup>5</sup> En el segon estudi, el tractament amb propiverina 30 mg/dia durant 8 setmanes va demostrar la no inferioritat respecte a la tolterodina 4 mg/dia en la reducció del nombre de miccions al dia.<sup>6</sup> Addicionalment, es disposa de dues metanàlisis que confirmen que els anticolinèrgics urinaris són més efectius que placebo en el control dels símptomes de

la bufeta hiperactiva, però en cap d'aquestes comparacions indirectes es va mostrar la superioritat de la propiverina respecte a la resta de medicaments de la mateixa família.<sup>7,8</sup>

El perfil de seguretat de la propiverina és comparable amb el que s'observa amb la resta d'anticolinèrgics urinaris. La incidència d'efectes adversos als estudis ha estat superior que en el grup placebo i els més freqüentment notificats han estat sequedat de boca (23,9%), visió borrosa (3,3%) i restrenyiment (3,3%). Aquests efectes adversos es consideren transitoris i es resolten espontàniament als 4 dies de la retirada del tractament.<sup>2</sup>

La propiverina ha mostrat una eficàcia i seguretat similar a tolterodina en el control dels símptomes de la bufeta hiperactiva. Ha demostrat, respecte a placebo i tolterodina, reduir aproximadament mitja micció al dia en pacients amb una mitjana de 13 i 15 miccions/dia, respectivament. Aquests resultats, com amb la resta d'antiespasmòdics urinaris, es consideren molt modestos i amb una rellevància clínica qüestionable. Cal tenir en compte que es tracta d'un medicament que fonamentalment s'utilitza en pacients d'edat avançada, però la informació en aquesta població és limitada. Tenint en compte tot això sembla que, de moment, la propiverina no ofereix avantatges respecte al gran nombre d'alternatives terapèutiques disponibles. Al nostre entorn, el Programa d'harmonització farmacoterapèutica del Servei Català de la Salut no recomana el seu ús, ja que considera que es tracta d'un medicament sense valor terapèutic afegit.<sup>2</sup>

## Referències bibliogràfiques

1. CADTH. Propiverine Hydrochloride. Disponible a: <https://www.cadth.ca/propiverine-hydrochloride>.
2. Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Propiverina per al tractament dels símptomes urinaris en la síndrome de bufeta hiperactiva. Barcelona: Servei Català de la Salut. Generalitat de Catalunya; 2018. Disponible a: [http://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/propiverina-bufeta-hiperactiva/informe-tecnic-CAMAPCE-propiverina-sbh.pdf](http://catsalut.gencat.cat/web/contenut/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/propiverina-bufeta-hiperactiva/informe-tecnic-CAMAPCE-propiverina-sbh.pdf).
3. AEMPS. Fitxa Tècnica de propiverina. Disponible a: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81879/FT\\_81879.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/81879/FT_81879.html).
4. Robert L, Diego L, Casanovas M, Pellicer MA, Ribes E, Rodríguez G. Càrrega anticolinèrgica: Pensem-hi! Aspectes de seguretat més enllà de la visió borrosa i la sequedat de boca. BIT 2018; 29:8.
5. Jünemann K-P, Hessdörfer E, Unamba-Oparah I, Berse M, Brünjes R, Madersbacher H, et al. Propiverine Hydrochloride Immediate and Extended Release: Comparison of Efficacy and Tolerability in Patients with Overactive Bladder. Urol Int. 2006;77(4):334-9.
6. Leng J, Liao L, Wan B, Du C, Li W, Xie K, et al. Results of a randomized, double-blind, active-controlled clinical trial with propiverine extended release 30 mg in patients with overactive bladder. BJU Int. 2017;119(1):148-57.
7. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The Effects of Antimuscarinic Treatments in Overactive Bladder: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis. Eur Urol. 2008;54(3):543-62.
8. Madhuvrata P, Cody JD, Ellis G, Herbison GP, Hay-Smith EJC. Which anticholinergic drug for overactive bladder symptoms in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2012.

**Taula 3. Principals resultats dels estudis pivots de la propiverina**

Estudi	Disseny	Tractament	Resultats
Jünemann et al., 2006 (5)	n = 988 SBH, 2 episodis d'incontinència en 3 dies > 10 miccions/dia Durada 32 dies	Propiverina 15 mg/12 h Propiverina 30 mg/24 h Placebo	Diferència en la reducció dels episodis d'incontinència urinària/24 h respecte al basal -2,3 p = 0,0007 -2,5 p < 0,0001 -1,8
Leng et al., 2017 (6)	n = 324 SBH > 3 mesos, > 8 miccions/dia volum orina < 200 mL per micció Durada 8 setmanes	Propiverina 30 mg/24 h Tolterodina 4 mg/24 h	Diferència en la reducció del nombre de miccions/24 h respecte al basal -4,6 p = 0.05 -3,8

SBH: síndrome de bufeta hiperactiva

Data de redacció: **Gener 2019**

En el pròxim número: **Tractament del càncer de pròstata localitzat**

**Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya**

**Direcció:** Marta Chandre

**Subdirecció:** Joaquín Delgado

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Diego Mena, Eva Martínez, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Ester Saperas

**Suport tècnic:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud

a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica,**

**Gerència de Prestacions Farmacèutiques i Accés al Medicament,** Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

<http://medicaments.gencat.cat/ca>

