

NOVETATS TERAPÈUTIQUES 2013 (I)

Laia Robert,^a Marta Massanés^b i Laura Diego^a

^a Centre d'Informació de Medicaments de Catalunya (CedimCat)

^b Programa de prevenció d'errors de medicació de Catalunya

Introducció

Aquesta primera entrega del número de novetats terapèutiques del *Butlletí de Informació de Terapèutica* revisa sintèticament, com és habitual, una selecció de nous medicaments comercialitzats recentment: el **bromur de glicopirroni**, la **melatonina**, la **rilpivirina** i la **sinecatequina**. El bromur de glicopirroni (Seebri Breezhaler[®]▲) és un nou antagonista muscarínic de llarga durada que, juntament amb el bromur de tiotropi i el bromur d'acilidini, es converteix en el tercer medicament d'aquesta família que s'afegeix a l'arsenal terapèutic per al tractament farmacològic de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC). El segon medicament seleccionat és la melatonina (Circadin[®]▲), que tot i estar disponible al mercat des de fa uns quants anys com a complement alimentari, esdevé ara el primer medicament hipnòtic amb melatonina que es comercialitza, però fora del finançament públic pel Sistema Nacional de Salut. També es revisa el paper de la rilpivirina (Edurant[®]▲), un nou inhibidor reversible de la transcriptasa inversa no anàleg de nucleòsid, per al tractament de la infecció pel VIH. Finalment, s'ha seleccionat la sinecatequina (Vergen[®]▲), que és un derivat d'extracte de te verd indicat per al tractament de les berrugues genitals externes i perianals provocades per infeccions pel virus del papil·loma humà.

L'objectiu d'aquests butlletins de novetats terapèutiques és presentar, en el moment de la comercialització, una breu revisió que sintetitzi les dades d'eficàcia i seguretat dels medicaments seleccionats, a més de la informació sobre els possibles avantatges i inconvenients del nou medicament respecte a les alternatives considerades d'elecció. Finalment, cal afegir que, com en tots els nous medicaments, la seguretat

d'aquests no és sempre del tot coneguda, ja que pot passar que determinades reaccions adverses, a causa de la seva baixa incidència, no es detectin durant els assaigs clínics. En aquest sentit, tot i que la relació benefici-risc d'aquests medicaments es considera favorable, cal recordar que la notificació de les sospites de reaccions adverses, especialment en els nous medicaments, és essencial per definir el perfil de seguretat real dels medicaments fora del context dels assaigs clínics.

Bromur de Glicopirroni

Nom comercial: Seebri Breezhaler[®]▲

Laboratori: Novartis Farmacèutica

Acció farmacològica: anticolinèrgic de llarga durada

Presentacions:

- Seebri Breezhaler[®] 44 µg, 30 càpsules per a inhalació + inhalador

PVP: 47,61 €

Condicions de dispensació: recepta mèdica

Grup terapèutic: R03BB. Antiasmàtics: anticolinèrgics

Indicació aprovada: tractament broncodilatador de manteniment per a l'al·leugeriment dels símptomes en pacients adults amb malaltia pulmonar obstructiva crònica.

El bromur de glicopirroni (BGCP) és un antagonista del receptor muscarínic de llarga durada (LAMA, per les sigles en anglès), d'administració única diària i indicat per al tractament de manteniment per alleugerir els símptomes en pacients adults amb MPOC. Es tracta, concretament, del tercer LAMA comercialitzat al nostre entorn després del bromur de tiotropi i del més recent bromur d'acilidini.^{1,2}

La dosi recomanada per al tractament amb BGCP és la inhalació d'una càpsula de 55 µg de BGCP al dia (equivalent a 44 µg de glicopirroni) que s'administra per mitjà d'un inhalador de pols seca de baixa resistència (Breezhaler[®]).¹

Eficàcia clínica

L'eficàcia clínica del BGCP es basa en els resultats de dos assaigs clínics de fase III, amb cegament do-

ble i amb placebo En aquests estudis van participar pacients de més de 40 anys, fumadors i diagnosticats amb MPOC segons els criteris GOLD, als quals se'ls va assignar aleatòriament el tractament amb BGCP, 50 µg/dia, o amb un placebo.^{3, 4} La variable principal d'eficàcia en ambdós estudis va ser el canvi en el volum espirat màxim en el primer segon d'inspiració forçada (FEV1, per les sigles en anglès) a les 12 setmanes de tractament. En el primer estudi, l'estudi GLOW 1 (n = 822; 26 setmanes de durada), el canvi en la FEV1 va ser significativament superior en els pacients tractats amb BGCP respecte als pacients tractats amb un placebo (diferència de 108 ml, p < 0,001).³ En el segon estudi comparatiu amb un placebo, l'estudi GLOW 2 (n = 1.060; 52 setmanes de durada) es va incloure un braç obert amb tiotropi (18µg/dia) com a comparador actiu. Tot i així, l'estudi no es va dissenyar per comparar el BGCP amb el tiotropi. El canvi respecte al basal en la FEV1 a les 12 setmanes de tractament també va ser significativament superior en els grups de pacients tractats amb BGCP (diferència de 97 ml; IC 95%: 0,065-0,130; p < 0,001) i bromur de tiotropi (diferència de 83 ml; IC 95%: 0,046-0,121; p < 0,001) respecte a un placebo.⁴ Aquestes diferències són pròximes als valors considerats clínicament rellevants (100 ml).⁵

Es disposa també d'un tercer estudi de fase III, el GLOW 3, més petit i de disseny creuat (n = 108; 3 setmanes de durada), en el qual es va comparar el BGCP amb un placebo quant a la tolerància a l'exercici en pacients amb MPOC. La variable principal d'eficàcia va ser la tolerància a l'exercici, mesurada amb una prova d'esforç. El BGCP va aconseguir, el 21è dia de tractament, una millora aproximada del 21% (88,9 segons; p < 0,001) en aquesta prova, un resultat que es considera clínicament rellevant.⁶

Tot i els canvis observats en el FEV1, les variables clínicament rellevants, com ara les exacerbacions moderades-greus o l'índex transicional de dispnea, només han estat avaluades en els estudis del BGCP com a variables secundàries, fet que limita la presa de conclusions definitives.

Perfil de seguretat

En els estudis clínics que s'han realitzat fins ara, el BGCP ha estat en general un medicament ben tolerat. En l'estudi GLOW 1, la incidència d'efectes adversos en el grup del BGCP va ser inferior que en el grup placebo (57,5% en comparació del 65,2%), mentre que en el GLOW 2 i el GLOW 3 la incidència va ser similar en tots els grups de tractament.^{3, 4, 6}

L'efecte advers notificat més freqüentment ha estat un empitjorament de l'MPOC, amb una incidència del 27% i el 43% dels pacients tractats amb placebo, del 20% i el 36% dels pacients que van rebre

BGCP i del 34% dels pacients tractats amb bromur de tiotropi.^{3, 4}

Altres efectes adversos que s'han notificat freqüentment han estat infeccions del tracte respiratori superior, nasofaringitis, insomni, tos, sequedat de boca, mal de cap, gastroenteritis i infeccions de les vies urinàries.^{8, 9}

Tenint en compte els efectes anticolinèrgics del BGCP, es recomana precaució a l'hora d'administrar aquest medicament a pacients amb glaucoma d'angle tancat o amb retenció urinària.¹ Ates el potencial d'efectes cardiovasculars dels antimuscarínics l'EMA ha inclòs la el monitoratge d'aquests efectes adversos en el seu Pla de gestió de riscos. En aquest sentit, cal precaució en pacients amb malalties cardíaques isquèmiques, insuficiència ventricular esquerra, antecedents d'infart de miocardi, arítmia i història prèvia de d'allargament de l'interval QT.

Lloc en la terapèutica

Els fàrmacs agonistes β2-adrenèrgics (en anglès, LABA; com el salmeterol, el formoterol i l'indacaterol) i els fàrmacs antagonistes muscarínics (LAMA; com el bromur de tiotropi) són la base del tractament simptomàtic de l'MPOC. En funció dels símptomes, la gravetat i les exacerbacions, s'hi poden afegir altres medicaments com els corticosteroides inhalats, la teofil·lina, els inhibidors de la fosfodiesterasa IV o els mucolítics.^{10, 11}

Fins fa poc temps, l'únic LAMA autoritzat per al tractament de l'MPOC era el bromur de tiotropi, que s'administra un cop al dia, amb una llarga trajectòria d'ús i la patent del qual expira l'any 2015.⁹ Recentment s'han comercialitzat dos nous LAMA: el BGCP i, al final de l'any passat, el bromur d'acilidini. El BGCP ha mostrat que és capaç de millorar l'activitat pulmonar (mesurada amb el FEV1), reduir les exacerbacions i augmentar la tolerància a l'exercici. Amb tot, cal tenir en compte que la majoria dels pacients inclosos en els estudis presentaven MPOC moderada i que, per tant, no es disposa de dades en pacients amb malaltia avançada o greu o en pacients amb afectacions cardiovasculars.⁷ Pel que fa a la seguretat, el BGCP ha estat, en general, ben tolerat.

El BGCP no s'ha comparat directament amb el bromur de tiotropi ni amb altres LAMA o LABA, i no es disposa de dades sòlides que demostrin que aportin avantatges pel que fa a l'eficàcia i la seguretat. Aquest fet, juntament amb la manca de dades a llarg termini, dificulta el seu posicionament en la terapèutica de l'MPOC.^{7, 9}

Al nostre entorn, de moment, no es disposa de cap avaluació d'aquest medicament realitzada per algun organisme de referència. No obstant això, a escala

Principi actiu	Presentació	PVP IVA (€)	Posologia
Bromur de glicopirroni Seebri Breezhaler®	44 µg; 30 càpsules	47,61	44 µg / 24h
Bromur d'acildini Eklira Genuair® Bretaris Genuar®	322 µg pols per a inhalació; 60 dosis	47,61	322 µg / 12h
Bromur de tiotropi Spiriva Handihaler® Spiriva Respimat®	18 µg/dosi; 30 càpsules 2,5 µg/dosi; 30 càpsules	52,76 52,76	18 µg / 24h 5 µg / 24h
Salmeterol Serevent® Serevent Accuhaler®	25 µg/pulsació; 120 dosis 50 µg/pulsació; 60 alveols	35,42 37,09	50 µg/12h
Formoterol Formoterol Stada® Oxis Turbuhaler®	12 µg/inhalació; 60 càpsules 9 µg/inhalació; 60 inhalacions	22,54 30,69	9-12 µg/12h

Font: Catàleg de la Prestació Farmacèutica Electrònica del CatSalut

internacional, el NICE indica que calen més dades del BGCP en comparació d'altres tractaments de referència per establir-ne el lloc en la terapèutica i en recomana la prescripció en funció de les alternatives terapèutiques disponibles, els factors individuals del pacient, el perfil de seguretat i el cost.⁵ A més, l'Scottish Medicines Consortium n'ha acceptat l'ús dins del Sistema Nacional de Salut escocès, com a tractament broncodilatador de manteniment per millorar el símptomes de l'MPOC.⁷ Finalment, en una revisió del Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee (MTRAC) s'indica que el BGCP presenta una eficàcia similar a la del bromur de tiotropi, però també es diu que calen més estudis a llarg termini i es considera aquest medicament una opció quan s'inicia el tractament a un nou pacient, però que hi ha poca evidència per recomanar un canvi de tiotropi a BGCP en pacients que ja reben tractament per a l'MPOC.⁹

Bibliografia

1. Fitxa tècnica. Seebri Breezhaler, INN-glycopyrronium. [Accedit el 17 de maig de 2013. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002430/WC500133769.pdf]
2. Glycopyrrolate: AHFS Drug Information. [Accedit el 17 de maig de 2013. Disponible a: <http://www.medicinescomplete.com/>]
3. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res.* 2011;12:156.
4. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VKT, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J.* 2012;40(5):1106-14.
5. ESNM9: Chronic obstructive pulmonary disease: glycopyrronium bromide. ESNM9 Overview. [Accedit el 17 de maig de 2013. Disponible a: <http://publications.nice.org.uk/esnm9-chronic-obstructive-pulmonary-disease-glycopyrronium-bromide-esnm9/>]
6. Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2012;7:503-13.
7. Glycopyrronium. Scottish Medicines Consortium. 2012. [Accedit el 17 de maig de 2013. Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/glycopyrronium_Seebri_Breezhaler_FINAL_December_2012_amended_070113_for_website.pdf]
8. Glycopyrronium bromide (Seebri breezhaler). Coventry Warwickshire. 2013. [Accedit el 17 de maig de 2013. Disponible a: <http://www.google.es/url?sa=t&ct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CC4QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.coventrywarksapc.nhs.uk%2Fmf.ashx%3FID%3D69c1ed84-545e-45b9-8990-06e115effbb7&ei=tBmWUdv5NJSw7AaG-oCIAG&usq=AFQjCNFF63gETJNC6AgdiU6nT uTSPiP8Mg&sig2=nZYt21uUtwscJNkX1j0PFA&bvm=bv.46471029,d.ZGJ>]
9. Glycopyrronium. Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. [Accedit el 17 de maig de 2013. Disponible a: [http://www.keele.ac.uk/media/keeleuniversity/faculty/facultyofhealthsciences/mtrac/documents/summary/Glycopyrronium%20SUM%20final%20\(1\).pdf](http://www.keele.ac.uk/media/keeleuniversity/faculty/facultyofhealthsciences/mtrac/documents/summary/Glycopyrronium%20SUM%20final%20(1).pdf)]
10. Guia de pràctica clínica. Malaltia pulmonar obstructiva crònica. ICS [Accedit el 17 de maig de 2013. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/mpoc/docs/Guia%20breu%20MPOC%20A-4%20FILMAR.pdf>]
11. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. [Accedit el 17 de maig de 2013. Disponible a: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2011_Feb21.pdf]

Melatonina

Nom comercial: Circadin®[▲]

Laboratori: Juste

Acció farmacològica: agonista del receptor de la melatonina

Presentacions:

- Circadin® 2 mg, 30 comprimits d'alliberament sostingut **PVP:** 23,42 €

Condicions de dispensació: recepta mèdica, no finançat pel SNS

Grup terapèutic: NO5CH, agonistes del receptor de la melatonina

Indicació aprovada: indicat en monoteràpia per al tractament a curt termini de l'insomni primari caracteritzat per la presència de son de mala qualitat en pacients de més de 55 anys.

La melatonina és una hormona endògena produïda per la glàndula pineal a partir de l'aminoàcid triptòfan i que se segrega quan comença a fer-se fosc. Aquesta hormona s'ha associat als ritmes circadians i a la regulació del son, i actua principalment per mitjà dels receptors MT1, MT2 i MT3 del nucli supraquiasmàtic i de l'hipotàlem anterior.^{1, 2}

L'any 2007 l'EMA va autoritzar la melatonina (Circadin®) per al tractament de l'insomni primari en adults, però aquesta no es va comercialitzar al nostre entorn fins al passat mes de març.³ Tot i així, la melatonina estava disponible com a complement alimentari. Això va provocar, d'una banda, la popularització de la melatonina com una "ajuda natural" pel son en els lactants i nens, de l'altra, algunes situacions paradoxals en les quals no era possible receptar Circadin®, però sí comprar melatonina com a complement alimentari amb dosis superiors a l'autoritzada com a medicament. Finalment, l'AEMPS va considerar medicaments il·legals tots els preparats amb una dosi superior als 2 mg i els va retirar del mercat.⁴

Eficàcia clínica

Tot i la recent comercialització de la melatonina al nostre entorn, el seu ús terapèutic es remunta a la dècada dels noranta, moment en què es va patentar per primera vegada com a hipnòtic als EUA i se'n va popularitzar l'ús per al tractament del *jet-lag*. Des d'aleshores, la melatonina s'ha estudiat en diverses situacions clíniques i per a indicacions diferents a la dels trastorns del son. No obstant això, aquests altres usos terapèutics queden fora de l'abast d'aquesta revisió.

Dos assaigs clínics pivotals van avaluar l'eficàcia i la seguretat de la melatonina de 2 mg d'alliberament sostingut en el tractament de l'insomni primari. Aquests eren estudis aleatoritzats, amb cegament doble i grup comparatiu amb un placebo, de tres setmanes de durada i un disseny similar.^{5, 6} Les variables principals d'eficàcia van ser el canvi respecte al basal en la qualitat del son i la vigília matutina, les quals són dues dimensions de les subescales del Leeds Sleep Evaluation Questionnaire (LSEQ). El primer estudi (n = 354) va mostrar una taxa de pacients que van respondre (definida com un canvi superior a 10 mm en l'escala del qüestionari LSEQ) més alta en el grup de pacients tractats amb melatonina que en el grup de pacients tractats amb un placebo (p = 0,014).⁵ Un segon estudi (n = 170) també va mostrar una millora de la qualitat del son en el grup de pacients tractats amb melatonina (-22,5 mm respecte a 16,5 mm; p = 0,047) i de la vigília matutina (-15,7 mm respecte a 6,8 mm; p = 0,002) respecte a un placebo.⁶ Tot i que els resultats d'ambdós estudis van ser estadísticament significatius, cal tenir en compte que la magnitud de l'efecte va ser petita, que en general les taxes de resposta van ser baixes i que la diferència observada respecte a un placebo va ser marginal. A més, els criteris estrictes d'exclusió i la presència d'un període de tractament previ a l'aleatorització, durant el qual es van excloure els pacients que van respondre a un placebo, els que no van complir el tractament i els pacients amb tractament previ amb hipnòtics, limiten considerablement la validesa externa dels resultats.⁷ Addicionalment, els resultats obtinguts amb una comparació indirecta mostren que la melatonina és menys eficaç que el zolpidem en la millora de la qualitat del son i en la reducció del temps de latència, encara que va demostrar un cert benefici en la vigília matutina.^{2, 7}

A banda d'aquests estudis, alguns assaigs clínics posteriors a la seva autorització han mostrat que Circadin® podria reduir el temps de latència del son i ser eficaç més enllà de les 3 setmanes (fins als 6 mesos). D'altra banda, s'ha observat que una baixa concentració sèrica de melatonina no és un bon predictor de la resposta a aquest fàrmac.^{8, 9}

Perfil de seguretat

Els efectes adversos que es van notificar més freqüentment en els assaigs clínics van ser mal de cap, faringitis, mal d'esquena i astènia. Ocasionalment, també s'han notificat casos de mareigs i pèrdua de consciència,^{2, 7} però en general la melatonina ha estat ben tolerada i presenta un perfil d'efectes adversos similar al d'un placebo.^{3, 7}

Es desaconsella l'ús d'aquest fàrmac en pacients amb epilèpsia o afectació de la funció renal o hepàtica; a més, cal tenir precaució a l'hora de tractar pacients amb malalties autoimmunes, a causa de la possible acció estimuladora del sistema immunitari.⁷

La melatonina presenta un baix perfil d'interaccions. Així i tot, es metabolitza principalment mitjançant els enzims CYP1A1 i CYP1A2 i, per tant, no es recomana l'administració concomitant amb fluvoxamina, metoxsalèn, cimetidina o estrògens, ja que n'inhibeixen el metabolisme i n'incrementen la concentració.¹⁰ A més, s'ha observat que el consum de tabac pot disminuir la concentració de melatonina i que l'alcohol pot reduir els efectes beneficiosos de la melatonina per al son.³

En comparació amb els hipnòtics tradicionals, la melatonina no s'ha associat a insomni de rebot ni a una síndrome d'abstinència en interrompre l'administració del fàrmac.¹¹ A més, tampoc no s'ha associat a un increment del risc d'alteració cognitiva o d'efectes adversos psicomotors, com les caigudes o fractures, relacionat amb les benzodiazepines, especialment en administrar-la a la gent gran.¹²

Lloc en la terapèutica

L'insomni es defineix com la dificultat en l'inici, el manteniment, la durada o la qualitat del son, experiència que afecta el funcionament diürn i la qualitat de vida. És un dels problemes del son més comuns i es calcula que podria afectar fins al 48% de la població general.¹³

Les mesures no farmacològiques (higiene del son, disminució de la ingesta de psicoestimulants, tècniques de relaxació, teràpia cognitiva, etc.) es consideren el tractament d'elecció. El tractament farmacològic hipnòtic, amb les benzodiazepines o els fàrmacs z (zalepló, zolpidem o zopiclona) com a fàrmacs d'elecció, es reserva només per als casos greus, incapacitants o de llarga durada, que afecten la vida diària i que no s'han resolt amb les mesures no farmacològiques.^{13, 14}

La melatonina ha demostrat una millora moderada de la qualitat del son, la vigília matutina i la latència del són en pacients amb insomni primari, sense un increment important dels efectes indesitjables. Les comparacions indirectes mostren que la melatonina és menys eficaç que el zolpidem en la millora de la qualitat del son.

Tenint en compte tot això, les dades disponibles no són prou convincents per recomanar sistemàticament l'ús de la melatonina com a hipnòtic i, en aquesta línia, les guies per al tractament de l'insomni tampoc no ho recomanen.^{2, 7, 11 14} A més, pel fet de no estar associada a situacions de dependència, efectes de rebot o síndrome d'abstinència, a més de la manca d'efectes en la memòria o la motricitat, es podria considerar una alternativa a tenir en compte. En aquest sentit, el document de consens de la British Association for Psychopharmacology sobre l'insomni, les parasòmnia i els trastorns del ritme circadiari,

considera la melatonina una alternativa a les benzodiazepines i als fàrmacs z, i també un adjuvant en intervencions no farmacològiques.¹⁵

Bibliografia

1. Richard Wurtman, MD. Physiology and clinical use of melatonin. A: UpToDate. Waltham, MA: Denise S. Basow; 2013.
2. Melatonin for primary insomnia? Drug Ther Bull. 2009;47(7):74-7.
3. Fitxa tècnica. Circadin. Melatonina. [Accedit el 27 de maig de 2013. Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000695/WC500026811.pdf]
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Alerta de medicamentos ilegales N° 04/10- Productos a base de melatonina. [Disponible: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/medlegales/2010/NL_MUH_Illegales_04-2010_melatonina.htm]
5. Wade AG, Ford I, Crawford G, McMahon AD, Nir T, Laudon M, et al. Efficacy of prolonged release melatonin in insomnia patients aged 55-80 years: quality of sleep and next-day alertness outcomes. Curr Med Res Opin. 2007;23(10):2597-605.
6. Lemoine P, Nir T, Laudon M, Zisapel N. Prolonged-release melatonin improves sleep quality and morning alertness in insomnia patients aged 55 years and older and has no withdrawal effects. J Sleep Res. 2007;16(4):372-80.
7. Melatonina. Insomnio primario en mayores de 55 años. Comisión de Evaluación de Medicamentos. Govern de les Illes Balears. 2008. [Accedit el 27 de maig de 2013. Disponible a: http://www.elcomprimido.com/EVALUACION/pdf/Melatonina_largo.pdf]
8. Wade AG, Ford I, Crawford G, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Nightly treatment of primary insomnia with prolonged release melatonin for 6 months: a randomized placebo controlled trial on age and endogenous melatonin as predictors of efficacy and safety. BMC Med. 2010;8:51.
9. Wade AG, Crawford G, Ford I, McConnachie A, Nir T, Laudon M, et al. Prolonged release melatonin in the treatment of primary insomnia: evaluation of the age cut-off for short- and long-term response. Curr Med Res Opin. 2011;27(1):87-98.
10. Melatonin: Martindale: The Complete Drug Reference. [Accedit el 27 de maig de 2013. Disponible a: <http://www.medicinescomplete.com>]
11. APC/DTC Briefing Prolonged-release melatonin (Circadin®) for short-term treatment of primary insomnia in adults aged 55 years and above. London NewDrugs Group. UKMI. 2008 [Accedit el 27 de maig de 2013. Disponible a: http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/documents/Evidence/Drug%20Specific%20Reviews/Melatonin_for_primary_insomnia_final_draft_Sep2008.pdf]
12. Melatonin prolonged release tablets Circadin. Avon and Wiltshire. NHS. 2012 [Accedit el 27 de maig de 2013. Disponible a: <http://www.google.es/url?sa=t&rc=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0CEcQFjAD&url=http%3A%2F%2Fwww.awp.nhs.uk%2Fhandlers%2Fdownloads.ashx%3Fid%3D6002&ei=FBKjUb6qJ86Q7AaCtoDIBQ&usq=AFQjCjNF8UM8uY6XNjQRU0xh0xDm21cXKQ&sig2=dWANXMOBumpAjbUtG46cNQJ>]
13. Llop Rius R, Clusa Gironella D. Tractament farmacològic de l'insomni. BIT 2009;21(2):7-11.
14. Anònim. Manejo del insomnio. Inf Farm Comarca. 2013;21(3).
15. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, Argyropoulos SV, Baldwin DS, Bateson AN, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. J Psychopharmacol Oxf Engl. 2010;24(11):1577-601.

Rilpivirina

Nom comercial: Edurant® / Eviplera®

Laboratori: Janssen-Cilag International N.V. / Gilead Sciences International Ltd.

Presentacions:

- Rilpivirina
Edurant® 25 mg, 30 comprimits recoberts amb pel·lícula **PVP:** 301,02 €
Condicions de dispensació: ús hospitalari (H)
- Rilpivirina/tenofovir-disoproxil-fumarat/emtricitabina
Eviplera® 25/200/245 mg, 30 comprimits recoberts amb pel·lícula **PVP:** 783,68 €

Condicions de dispensació: ús hospitalari (H) DIHSC, PN

Grup terapèutic: J05AG: Antivirals inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs de nucleòsid/ J05AR: Antivirals per al tractament d'infeccions pel VIH i combinacions.

Indicació aprovada: tractament de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana 1 (VIH-1) en pacients adults naïf amb una càrrega viral d'ARN ≤ 100.000 còpies/ml.

La rilpivirina és un nou inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH-1 no anàleg de nucleòsid (ITINAN) amb estructura diarilpirimidínica. La seva activitat es basa en una inhibició no competitiva d'aquest enzim, sense inhibir les polimerases α , β i γ de l'ADN

cel·lular humà. Està indicada, en combinació amb altres antiretrovirals, en el tractament de la infecció pel VIH-1 en adults que no hagin rebut tractament antiretroviral previ (pacients naïf) i que presentin una càrrega viral (CV) ≤ 100.000 còpies/ml d'ARN de VIH-1. La dosi recomanada és d'un comprimit de 25 mg un cop al dia, en combinació amb altres antiretrovirals, durant un dels àpats, a fi d'assolir la màxima absorció.^{1 3} També hi ha la combinació de la rilpivirina més el tenofovir/emtricitabina (Eviplera®) amb la mateixa indicació aprovada.^{2, 4}

Eficàcia clínica

L'avaluació de l'eficàcia de la rilpivirina es basa en dos estudis de no-inferioritat (ECHO⁵ i THRIVE⁶) de fase III, amb cegament doble, doble simulació amb un placebo, multicèntrics i aleatoritzats (1:1). Els pacients participants no havien rebut cap tractament previ. Un grup de pacients va rebre tractament amb la rilpivirina i l'altre amb l'efavirenz. El tractament de base (TB) va ser diferent en els dos estudis: en l'ECHO, l'inhibidor de la transcriptasa inversa anàleg de nucleòsid (ITIAN) va ser el tenofovir/emtricitabina i en el THRIVE van ser el tenofovir/emtricitabina (60% dels pacients), la zidovudina/lamivudina (30% dels pacients) i l'abacavir/lamivudina (10% dels pacients).^{5, 6}

La variable principal dels estudis era la resposta virològica (CV <50 còpies/ml) a la setmana 48 i com a variables secundàries més destacades hi havia la superioritat i les característiques genotípiques i fenotípiques del VIH en els fracassos virològics (FV) i el compliment del tractament.

Els resultats d'ambdós estudis van demostrar la no inferioritat en termes de resposta virològica a la setmana 48: 83% en ambdós grups de l'estudi ECHO (RAR = 0,1%; IC 95%: -5,5 a 5,7) i 86% amb la rilpivirina respecte a un 82% amb l'efavirenz en el THRIVE (RAR = 3,9%; IC 95%: -1,6 a 9,5), però la rilpivirina no va demostrar superioritat respecte a l'efavirenz.^{5, 6}

Els FV van ser més nombrosos amb la rilpivirina en ambdós estudis. En l'estudi ECHO van ser d'un 11% amb la rilpivirina i d'un 4% amb l'efavirenz (RAR = 6,6%; IC 95%: 2,7 a 10,6) i en el THRIVE, d'un 7% amb la rilpivirina i d'un 5% amb l'efavirenz (RAR = 1,7%; IC 95%: -1,9 a 5,4). En l'anàlisi combinada dels resultats d'ambdós estudis, els FV i les mutacions associades a resistències al tractament van ser similars quan la CV era baixa en ambdós grups de tractament, però més freqüents quan la CV era alta (>100.000 còpies/ml) en els pacients tractats amb la rilpivirina respecte als tractats amb l'efavirenz. En general, el 10% dels pacients tractats amb rilpivirina respecte del 6% dels tractats amb efavirenz van presentar FV.⁷

Cal tenir en compte que les taxes de resposta van ser superiors en els pacients amb un compliment del tractament >95% o amb CV basal <100.000 còpies/ml. Així, un compliment del tractament inferior al 95% i una CV basal >100.000 còpies/ml es van associar a respostes inferiors en ambdós grups de tractament. En l'anàlisi conjunta dels resultats dels dos estudis hi havia una tendència a presentar una taxa de resposta virològica a la rilpivirina més baixa que la taxa amb l'efavirenz, en pacients amb CV alta (>500.000 còpies/ml; 70% respecte al 76%) i un recompte de cèl·lules CD4 més baix (<50 cèl·lules/ μ l; 59% respecte al 81%).⁷

Així mateix, els resultats obtinguts a la setmana 96 són consistents amb els obtinguts a la setmana 48.⁸

Les mutacions d'ITINAN aparegudes en pacients que fracassaven amb el tractament amb la rilpivirina es van associar a resistències creuades amb altres ITINAN (efavirenz, nevirapina i etravirina). Per contra, els que fracassaven amb el tractament amb l'efavirenz i presentaven resistències per mutacions a ITINAN, generalment podien utilitzar l'etravirina.⁷

Perfil de seguretat

Els efectes adversos més freqüents relacionats amb la rilpivirina són els trastorns metabòlics i de la nutrició (augment del colesterol total i de l'LDL en dejú, disminució de la gana i hipertriglicèmia en dejú), trastorns del sistema nerviós (cefalea, mareig i somnolència), trastorns gastrointestinals (nàusees, augment de l'amilasa pancreàtica, dolor abdominal, vòmits, augment de la lipasa, molèsties abdominals i sequedat de boca), trastorns hepatobiliaris (augment de les transaminases i augment de la bilirubina), trastorns de la sang i del sistema limfàtic (disminució del recompte de leucòcits, disminució de l'hemoglobina i disminució del recompte de plaquetes), trastorns psiquiàtrics (somis anormals, insomni, depressió, trastorns del son i estat anímic deprimit), trastorns de la pell i del teixit subcutani (exantema) i alteracions generals (cansament). També s'ha detectat un allargament de l'interval QT, i per això es recomana usar la rilpivirina amb precaució quan s'administri juntament amb fàrmacs que tinguin un risc conegut d'allargament de l'interval QT.^{9,11}

En l'anàlisi combinada dels resultats es va observar que, en el grup de pacients tractats amb la rilpivirina, la taxa d'abandonaments per efectes adversos va ser més baixa (2% respecte al 7%), però amb un nombre de FV més alt (10,5% respecte al 5,7%). Pel que fa als efectes adversos greus, aquests van aparèixer fonamentalment durant les primeres 48 setmanes de tractament i la seva incidència va ser similar en els pacients tractats amb la rilpivirina i en els tractats amb l'efavirenz (6,6% respecte al 8,1%).^{9,11}

La rilpivirina es metabolitza principalment mitjançant els enzims CYP3A del citocrom P450, de manera que els fàrmacs que indueixen o inhibeixen el CYP3A poden afectar-ne l'eliminació. Tanmateix, l'administració conjunta de la rilpivirina amb fàrmacs que augmenten el pH gàstric pot disminuir les concentracions plasmàtiques d'aquesta, fet que podria reduir l'efecte terapèutic. Per això s'aconsella utilitzar aquests fàrmacs amb precaució i almenys dues hores abans o quatre hores després de l'administració de rilpivirina.⁹⁻¹¹

Lloc en la terapèutica

Durant els darrers anys, el tractament de la infecció pel VIH ha evolucionat ràpidament i l'anomenat tractament antiretroviral de gran activitat (TARGA) ha comportat una disminució de la morbimortalitat i ha convertit la infecció en una malaltia crònica. Així, mentre que abans de l'aparició del TARGA, l'objectiu del tractament se centrava en evitar la mort dels pacients infectats, actualment pretén assolir una bona tolerància, facilitar els règims de dosificació, reduir la toxicitat i evitar l'aparició de resistències.

La rilpivirina és el quart ITINAN disponible al nostre entorn, juntament amb la nevirapina, l'efavirenz i l'etravirina.¹² Els resultats obtinguts a partir dels assaigs realitzats mostren que la rilpivirina presenta una eficàcia similar a la de l'efavirenz, en termes de resposta virològica, però amb una taxa més alta de FV i de desenvolupament de resistències que és probable que confereixin resistències creuades a altres ITINAN, incloent-hi l'etravirina. No obstant això, sembla que la rilpivirina es podria tolerar millor que l'efavirenz, d'aquí que, malgrat que la taxa de FV va ser més alta amb la rilpivirina, hi va haver més abandonaments com a conseqüència dels efectes adversos amb l'efavirenz. Com a limitacions, cal destacar que les dades de l'ús de la rilpivirina amb antiretrovirals diferents com l'emtricitabina i el tenofovir és limitada i no es disposa de dades comparatives de la rilpivirina amb ITINAN de segona generació.^{11,13}

Tenint en compte tot això, sembla que la rilpivirina es presenta com un ITINAN de segona generació amb un millor perfil de tolerabilitat que l'efavirenz, i que es podria utilitzar en pacients naïf o en pacients que es preveu que no tolerin l'efavirenz. L'associació de la rilpivirina amb el tenofovir/emtricitabina resulta d'interès, ja que permet simplificar el tractament antiretroviral. Addicionalment, cal tenir en compte que el cost de la rilpivirina és inferior al de les alternatives disponibles i que el seu ús pot implicar reduccions en el cost del tractament respecte a la teràpia de referència.¹⁴

Al nostre entorn, la Comissió Farmacoterapèutica de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria ha emès un dictamen sobre l'ús de la rilpivirina en el

Taula 1. Comparació de costos del tractament avaluat respecte a algunes alternatives.

	Rilpivirina	Efavirenz	Nevirapina	Eviplera®
Preu unitari	7,65 €/comprimít	7,69 €/comprimít	3,33 €/comprimít	20,10 €/comprimít
Posologia	25 mg/dia	600 mg/dia	Primers 14 dies: 200 mg/dia Manteniment: 200 mg/12 h	1 comp./dia
Cost/mes (30 dies)	229,50 €	230,70 €	Primer mes: 153,18 € Manteniment: 199,80 €	603 €
Cost anual (365 dies)	2.792,25 €	2.806,85 €	2.384,28 €	7.336,50 €
Cost incremental		vs. rilpivirina = 14,6 € vs Nevirapina = 422,57 €		

Font: Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria sobre l'ús de la rilpivirina en el tractament de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana 1 (VIH-1) en pacients naïf.¹⁵

tractament de la infecció pel VIH-1 en pacients naïf i ha establert les condicions d'ús següents: que s'administri preferentment en combinació amb el tenofovir-disoproxil-fumarat més emtricitabina, en pacients que siguin candidats a un tractament amb ITINAN i que presentin un bon perfil de compliment del tractament. En cas que es compleixin aquests criteris clínics, i per aprofitar adequadament els recursos públics, es recomana valorar la idoneïtat d'administrar la combinació Eviplera® o els components d'aquesta per separat.¹⁵ Aquestes recomanacions estan en línia amb les emeses per altres institucions com l'Scottish Medicines Consortium i el Canadian Expert Drug Advisory Committee.^{16, 17}

Bibliografia

1. Fitxa tècnica. Rilpivirina. [Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002264/WC500118873.pdf]
2. Informe mensual, setembre 2011 Medicamentos de uso humano. [Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/informa/informeMensual/2011/septiembre/informe-medicamentos.htm>]
3. Infosida. Base de datos de medicamentos. [Disponible a: <http://infosida.nih.gov/drugs/426/rilpivirina/0/patient/>]
4. Fitxa tècnica. Rilpivirina/Emtricitabina/Tenofovir. [Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002312/WC500118800.pdf]
5. Molina JM, Cahn P, Grinsztejn B, Lazzarin A, Mills A, Saag M, et al. Rilpivirine versus efavirenz with tenofovir and emtricitabine in treatment-naïve adults infected with HIV-1: a phase 3, randomised double-blind, active-controlled trial. *Lancet*. 2011;378:238-46.
6. Cohen CJ, Andrade-Villanueva J, Clotet B, Fourie J, Johnson MA, Ruxrungtham K, et al. Rilpivirine versus efavirenz with two background nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors in treatment-naïve adults infected with HIV-1: a phase 3, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9787):229-37.
7. Cohen CJ, Molina JM, Cahn P, Clotet B, Fourie J, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of rilpivirine (TMC278) versus efavirenz at 48 weeks in treatment-naïf HIV-1 infected patients: pooled results from the phase 3 double-blind randomized ECHO and THRIVE trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;60:33-42.
8. Cohen CJ, Molina JM, Cassetti I, Chetchotiskad P, Lazzarin A, Rhame F, et al. Pooled week 96 efficacy, resistance and safety results from the doubleblind, randomised, phase III trials comparing (RPV, TMC278) versus efavirenz (EFV) in treatment-naïve, HIV-1-infected adults. 6th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Roma, 17-20 de juliol de 2011.
9. Australian Prescriber. New drugs: Rilpivirine. Agost de 2012. [Disponible a: <http://www.australianprescriber.com/magazine/35/4/128/35/new-drugs-979/rilpivirine>]
10. Informe de la Food and Drug Administration sobre les recomanacions de prescripció de la rilpivirina. Referència ID: 2949710. [Revisat el febrer de 2013]
11. Resumen del EPAR para el público general: Edurant® (rilpivirina). European Medicines Agency. [Disponible a: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002264/WC500118873.pdf]
12. Borrador de Documento de consenso de Gesida y PNS sobre el tratamiento antiretroviral del adulto (enero 2013). [Disponible a: http://www.msc.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docConsensoTARGesida_PNS2013_21Enero.pdf]
13. London New Drugs Group. Rilivirine (Edurant) and Eviplera (Rilpivirine+Truvada). Març 2012. [Disponible a: http://www.medicinesresources.nhs.uk/upload/Rilpivirine_March2012.pdf]
14. Modelo de informe de evaluación GÉNESIS-SEFH. RILPIVIRINA: Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1. Pacientes Naïve. Informe para el Grupo GÉNESIS de la SEFH. 14 de marzo de 2013 (Borrador público para alegaciones).
15. Servei Català de la Salut. Dictamen de la Comissió Farmacoterapèutica de Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria sobre l'ús de rilpivirina en el tractament de la infecció pel virus de la immunodeficiència humana de tipus 1 (VIH-1) en pacients naïf. [Disponible a: http://www20.gencat.cat/docs/salut/Minisite/catsalut/Proveïdors_

professionals/medicaments_farmacia/PHF_MHDA/informes/Rilpivirina/Dictamen%20PHMHA%20rilpivirina%202013_versio%20web.pdf]

16. Scottish Medicines Consortium (NHS Scotland). Rilpivirine. 13 de febrer de 2012. [Disponible a: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/rilpivirine_Edurant_FLNAL_Jan_2012_Amended_070212_for_website.pdf]

17. CADTH. Canadian Agency for Drug and Technologies in Health. [Disponible a <http://www.cadth.ca/en/search?q=rilpivirine>]

Sinecatequina (extracte de fulles de te verd)

Nom comercial: Veregen®

Laboratori: Juste

Acció farmacològica: es desconeix el mecanisme exacte d'acció, però sembla que aquest fàrmac actuaria inhibint el creixement dels queratinòcits.

Presentacions:

- Veregen® 100 mg/g 15 g **PVP:** 60, 18 €

Condicions de dispensació: recepta mèdica

Grup terapèutic: D06BB. Quimioteràpics tòpics: antivirals.

Indicació aprovada: tractament cutani de les berrugues genitals externes i perianals (*Condylomata acuminata*) en pacients immunocompetents de més de 18 anys.

La sinecatequina, un compost derivat de l'extracte de te verd (*Camellia sinensis*), és un medicament d'origen botànic i d'administració tòpica, indicat per al tractament de les berrugues genitals externes i perianals provocades per infeccions pel virus del papil·loma humà.^{1, 2} Es desconeix el seu mecanisme d'acció, però s'especula que inhibeix el creixement dels queratinòcits activats mitjançant efectes antioxidants a la zona d'aplicació.^{1, 3, 4} Aquesta pomada s'ha d'aplicar amb els dits, tres cops al dia, a les berrugues de la part genital externa i perianal fins que desapareguin, sense excedir les 16 setmanes de tractament. Només s'ha d'aplicar a les àrees afectades, i s'ha d'evitar l'aplicació a la vagina, la uretra i l'anus. Cal rentar-se les mans abans de l'administració i després, i cal eliminar la pomada abans de l'activitat sexual i col·locar, si és necessari, els tamps abans de l'administració de la pomada.^{1, 3}

Eficàcia clínica

Tres assaigs clínics aleatoritzats, amb cegament doble, multicèntrics amb placebo han avaluat l'eficàcia i la seguretat de la sinecatequina tòpica al 10% i al 15% durant 12 i 16 setmanes de tractament. No obstant això, i a diferència d'altres països com per exemple els Estats Units, al nostre entorn només s'ha aprovat la presentació al 10%. La variable principal d'eficàcia en un dels estudis ha estat el

Taula 2. Resultats d'eficàcia de la SCQ: desaparició completa de les berrugues genitals externes i perianals i taxa de recurrències.

Estudi	% de pacients amb desaparició completa de totes les berrugues genitals externes i perianals						% recurrència visual		
	Placebo		SCQ 10%		SCQ 10%		Placebo	SCQ 10%	SCQ 10%
Gross et al.	37,30 %		46,8 % (p=0,2290)		59 % (p=0,006)		10,30 %	11,80 %	10,60 %
	H: 40,5 %	D: 34,1 %	H: 53,8 %	D: 39,5 %	H: 61 %	D: 56,8 %	-----	-----	-----
Stockfleeth et al.	37,30 %		50,8 % (p=0,0280)		52,6 % (p=0,0143)		2,60 %	4,10 %	5,90 %
	H: 34,4 %	D: 41,5 %	H: 43,1 %	D: 60,5 %	H: 47,5 %	D: 58,1 %	Aparació de noves berrugues: 2,6 %	Aparació de noves berrugues: 5,1 %	Aparació de noves berrugues: 1,0 %
Tatti et al.	37,30 %		56,3 % (p<0,001)		57,2 % (p<0,001)		8,80 %	10,70 %	6,50 %
	H: 23,2 %	D: 45,8 %	H: 48,0 %	D: 64,9 %	H: 50 %	D: 64,6 %	Aparació de noves berrugues: 0 %	Aparació de noves berrugues: 8,3 %	Aparació de noves berrugues: 3,7 %

SCQ: sinecatequina.

percentatge de pacients en els quals es va observar la desaparició completa de les berrugues respecte al basal,² i en els altres dos la desaparició completa de les berrugues i l'aparició de noves.^{5, 6} També es va estudiar la taxa de recurrència de les berrugues. En l'estudi de Gross *et al.*, la sinecatequina al 10% no va ser significativament més eficaç que un placebo quant a la desaparició visual completa de les berrugues genitals externes i perianals, respecte al basal.² En canvi, en els estudis de Stockfleeth *et al.* i Tatti *et al.*, la sinecatequina sí que es va mostrar significativament més eficaç que un placebo quant a la desaparició visual completa, en aquest cas de totes, basals i noves, les berrugues genitals externes i perianals.^{5, 6} Tot i això, en una segona anàlisi dels pacients que van prolongar 4 setmanes el tractament en l'estudi de Stockfleeth *et al.*, aquest medicament no va ser significativament superior a un placebo.⁴ En general, la resposta a aquest fàrmac va ser millor en les dones que en els homes i, pel que fa a les recurrències visuals de les berrugues, sembla que els resultats van ser pitjors amb la sinecatequina que amb un placebo.⁴ En la taula següent s'adjunten les dades d'eficàcia dels tres estudis i s'inclouen també els resultats de la presentació al 15%.

Perfil de seguretat

En els estudis realitzats, amb un total de 400 pacients exposats a la sinecatequina, els efectes adversos més freqüents van ser de tipus local a la zona d'aplicació i van aparèixer en el 83,5% dels pacients. Entre aquests efectes hi havia eritema, pruíja, irritació, dolor, edema, úlcera, induracions i vesícules, amb una intensitat màxima durant les primeres setmanes de tractament.^{2, 5, 6} Aquestes reaccions locals van ser d'intensitat lleu en un 24,8% dels casos, moderada en un 32% i greu en un 26,8% dels pacients, com a mínim un cop durant el tractament. El percentatge de pacients amb com a mínim una reacció local greu relacionada va ser del 26,3% en pacients amb berrugues només als genitals, el 23,1% en pacients amb berrugues anals i el 32,6% en pacients amb berrugues anals i genitals.¹ També s'han notificat altres efectes adversos locals com exfoliació, supuració,

hemorràgia i inflamació, a més de limfadenitis, limfadenopatia i fimosi i, amb menys freqüència, casos de decoloració, sequedat, erosió i anestèsia local; infeccions en la zona d'aplicació, disúria, incontinència i pol·laciúria.¹

No es recomana l'ús concomitant de sinecatequina amb altres tractaments locals a la zona de les berrugues ni tampoc en dones embarassades, dones en edat fèrtil que no utilitzin anticonceptius i, a més, es desconeix si en l'administració tòpica el fàrmac pot passar a la llet humana.^{3, 4} En administrar aquesta pomada cal evitar el contacte amb els ulls, fosses nasals, llavis, boca, ferides obertes i pell lacerada o inflamada, i no s'han d'utilitzar apòsits oclusius a l'àrea que s'ha de tractar.⁴

Lloc en la terapèutica

Les berrugues anogenitals causades pel virus del papil·loma humà es consideren una de les malalties de transmissió sexual més prevalents del nostre entorn. Els agents etiològics més freqüents són els virus de tipus 6 i 11, els quals s'associen a lesions benignes, com ara condilomes o berrugues anogenitals. Aquestes berrugues es localitzen generalment al penis, l'anus o la zona perianal en l'home; en la vulva o la vagina en la dona, i són en general més freqüents en persones immunodeprimides. Els símptomes varien en funció del nombre de lesions i la seva localització. Alguns pacients amb poques berrugues pot ser que no tinguin cap símptoma i, en canvi, altres pacients poden presentar pruíja, hemorràgia, cremor, sensibilitat, dolor i, en les dones, secrecions vaginals.^{4, 7, 8} L'objectiu del tractament és que les lesions visibles desapareguin, sigui mitjançant la destrucció física o química (p. ex. amb la podofil·lotoxina o l'àcid tricloroacètic), un tractament immunològic (imiquimod) o l'excisió quirúrgica (amb làser o amb crioteràpia).^{4, 8}

En els estudis clínics, la sinecatequina al 10% ha donat uns resultats discrets. En els assaigs en els quals es va estudiar la desaparició de les berrugues, basals i noves, les diferències van ser significatives respecte

Taula 3. Cost del tractament.

Principi actiu nom comercial	Presentacions	Pauta recomanda	PVP IVA (€)
Sinecatequina Veregen®	100 mg/g pomada, 15 g	Cobrir lesió. 3 cops al dia. Màxim: 16 setmanes	60,18
Podofil·lotoxina Wartec®	0,15% crema, 5 g 0,5% solució tòpica 3 mL	Cobrir lesió. 2 cops al dia x 3 dies x 4 setmanes Cobrir lesió. 2 cops al dia x 3 dies	24,20 15,55
Imiquimod Aldara®	5% crema, 12 sobres, 250 mg 5% crema, 24 sobres 250 mg	3 cops/setmana. Deixar la crema entre 6-10h. Màxim: 16 setmanes	83,96 125,93

Font: Catàleg de la Prestació Farmacèutica Electrònica del CatSalut

a un placebo. No obstant això, en l'estudi en el qual es va valorar només la desaparició de les berrugues basals no es van obtenir diferències significatives. A més a més, pel que fa a la incidència de recurrència, els resultats van ser pitjors amb la sinecatequina que amb un placebo.⁴ Cal tenir en compte que en dos dels estudis pivotals^{5, 6} es van excloure els pacients infectats pel VIH, i això va afectar la validesa externa dels estudis, ja que es tracta de pacients amb una alta prevalença de berrugues genitals.⁴

Aquest fàrmac no s'ha comparat amb altres tractaments tòpics d'administració per part del propi pacient pel maneig de les berrugues anogenitals com ara la podofil·lotoxina o l'imiquimod, considerats fàrmacs de referència. En relació amb els efectes adversos, les dades disponibles fins ara no suggereixen que la sinecatequina tingui un millor perfil de seguretat i es disposa d'una experiència d'ús menor. A més, cal tenir en compte que és necessari aplicar-la amb més freqüència i que el cost és superior al de l'imiquimod, i sobretot al de la podofil·lotoxina.⁴

Tenint en compte les dades disponibles, l'Informe d'avaluació comparada i dictamen PHF-APC del

nostre entorn considera que no es pot recomanar la sinecatequina en substitució de les altres teràpies tòpiques disponibles per al tractament de les berrugues genitals externes i perianals.⁴

Bibliografia

1. Fitxa tècnica. Veregen. Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris. [Accedit el 10 de maig de 2013. Disponible a: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71435&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>]
2. Gross G, Meyer K-G, Pres H, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A. A randomized, double-blind, four-arm parallel-group, placebo-controlled Phase II/III study to investigate the clinical efficacy of two galenic formulations of Polyphenon E in the treatment of external genital warts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(10):1404-12.
3. STEPS: Sinecatechins (Veregen) for External Genital and Perianal Warts - December 15, 2009 - American Family Physician [Accedit el 10 de maig de 2013. Disponible a: <http://www.aafp.org/afp/2009/1215/p1447.html>]
4. Sinecatequina. Tractament cutani de berrugues genitals externes i perianals (Condylomata acuminata) en pacients immunocompetents a partir de 18 anys. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013.
5. Stockfleth E, Beti H, Orasan R, Grigorian F, Mescheder A, Tawfik H, et al. Topical Polyphenon E in the treatment of external genital and perianal warts: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol.* 2008;158(6):1329-38.
6. Tatti S, Swinehart JM, Thielert C, Tawfik H, Mescheder A, Beutner KR. Sinecatechins, a defined green tea extract, in the treatment of external anogenital warts: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2008;111(6):1371-9.
7. Anònim. Infecciones de transmisión sexual. *Inf Farm Comarca.* 2009;17(10).
8. Breen E, Bleday R. Condylomata acuminata (anogenital warts). A: Basow DS, editora. *Waltham (MA): UpToDate;* 2013.

Data de redacció: **Agost 2013**

En el proper número: **Tractament de la infecció per *clostridium difficile***

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

Direcció: Francesc Brosa Llinares

Subdirecció: Antoni Gilabert i Perramon

Coordinació editorial: Xavier Bonafont i Pujol

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

Comitè científic: Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Begoña Eguileor, Núria Escoda, Cristina Espinosa, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, M^a José Gaspar, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madrdejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Laia Robert, Berta Sunyer, Amelia Troncoso, Noemí Villén

Secretaria Tècnica: Rosa Rebordosa Masip

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 Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a: <http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menuitem.366fae3f89ecc736ba963bb4b0c0e1a0/?vgnnextoid=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCD&vgnnextchannel=f4ebacb0b7120310VgnVCM2000009b0c1e0aRCD&vgnnextfmt=default>

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

