

INFORME DE EVALUACIÓN

EBERCONAZOL

NO APORTA NADA NUEVO

Nombre Comercial y presentación:	EBERNET® EBERTOP® (Salvat) EBESUPOL® (Chiesi España) 1% crema 30 g (10,46 €)
Condiciones de dispensación:	Con receta médica
Fecha de evaluación:	Mayo 2006
Fecha de comercialización:	Febrero 2004
Procedimiento de autorización:	Nacional

1. Indicaciones aprobadas¹:

Tratamiento cutáneo de infecciones dermatofíticas de la piel tales como *Tinea corporis*, *Tinea cruris* y *Tinea pedis*.

2. Mecanismo de acción¹:

Eberconazol es un derivado imidazólico cuyo espectro de actividad antimicótica incluye dermatofitos, levaduras y otros hongos patógenos. Estudios *in vitro* sugieren que al igual que el resto de imidazoles, inhibe la síntesis del ergosterol, componente fundamental de la membrana citoplasmática, provocando una alteración de la estructura y función de la misma que determina la inhibición del crecimiento del hongo.

3. Datos farmacocinéticos^{1,2}:

En los ensayos clínicos realizados para determinar la absorción sistémica de eberconazol 1%, no se observaron niveles detectables en plasma ni en orina al final del periodo de estudio.

4. Posología y forma de administración¹:

Aplicar dos veces al día durante cuatro semanas. Si tras este periodo de tratamiento no se observa mejoría clínica, el diagnóstico debe ser reconsiderado.

La crema debe aplicarse con la punta de los dedos evitando que el tubo entre en contacto directo con la zona infectada. Extender de forma homogénea, en cantidad suficiente para cubrir la extensión de la lesión y zonas adyacentes, y favorecer su penetración a través de un ligero masaje. En lesiones de localización intertriginosa, se aplicará una pequeña cantidad de la crema para evitar la maceración de la piel.

5. Datos de eficacia:

Se han realizado dos ensayos clínicos comparativos de eberconazol: uno frente a clotrimazol³ y otro frente a miconazol⁴. La variable de eficacia primaria utilizada en los ensayos consistió en la respuesta efectiva, definida como la erradicación micológica (cultivo negativo) y la curación clínica (resolución completa o prácticamente completa de las lesiones cutáneas visibles: suma

de signos y síntomas clínicos ≤ 2). La valoración de estos signos y síntomas clínicos (eritema, prurito y descamación) se realizó mediante una escala de puntuación del 0 al 3 (0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: severo).

En uno de los ensayos clínicos³ fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, se comparó eberconazol crema 1% cada 12 horas frente a clotrimazol 1% cada 12 horas durante 4 semanas en un total de 432 pacientes con micosis cutáneas (dermatofitosis, candidiasis o pitiriasis versicolor). De éstos, 260 pacientes presentaron infecciones por hongos dermatófitos (confirmadas por cultivo): tiña corporis, cruris o pedis. La variable de eficacia primaria - porcentaje de respuesta clínica efectiva en dermatofitosis a las 4 semanas- fue, respectivamente, del 66,2% y 60,6%, sin presentar diferencias significativas. A las 10 semanas (4 de tratamiento más 6 de seguimiento) se incrementó al 76,7% en eberconazol y al 65,4% en clotrimazol ($p = 0,0472$). La respuesta micológica (cultivo negativo) a las 4 semanas fue del 63,2% y 57,5% respectivamente, sin presentar significación estadística. Ambos grupos presentaron el mismo porcentaje de recidivas (2,8%). La tasa de abandonos fue similar en los dos grupos: 9,8% en eberconazol vs 10,5% en clotrimazol, siendo la mayoría por falta de eficacia (42,8% vs 51,1%). De este ensayo clínico no se comentan los resultados sobre los pacientes con infecciones por *Candida spp.* o *Malassezia spp.* (ptiriasis versicolor) ya que eberconazol no tiene estas indicaciones registradas.

En el artículo de Palacio A. et al. 2001⁵ se publicaron los resultados parciales de la subpoblación correspondiente a uno de los centros participantes del ensayo clínico comentado anteriormente³. En estos resultados parciales a diferencia de los correspondientes al ensayo completo no hay diferencias en los resultados en la semana 10.

En el otro ensayo clínico⁴ multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en 653 pacientes con micosis por dermatofitos (360 pacientes con tiña pedis, corporis o cruris confirmada en cultivo), se comparó eberconazol 1% frente a miconazol 2% ambos en 2 aplicaciones al día durante 4 semanas. Los porcentajes de respuesta efectiva a las 4 semanas fueron 76,1% y 75,0% respectivamente, según análisis ITT, habiéndose establecido como criterio de no inferioridad una diferencia $\leq 10\%$. La respuesta micológica (cultivo negativo; variable de eficacia secundaria) a las 4 semanas fue del 28,8% y 24,4% respectivamente.

6. Datos de seguridad:

➤ Reacciones adversas

Las reacciones adversas comunicadas de forma más frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$) fueron eritema y prurito en la zona de aplicación^{1,3,4}. Otras reacciones cutáneas que se manifestaron de forma poco frecuente ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$) fueron: eczema, descamación, foliculitis y pústulas. Todas las reacciones fueron, por lo general, de carácter leve y transitorio¹.

En el estudio frente a clotrimazol³ el porcentaje de pacientes con efectos adversos fue superior en el grupo de eberconazol respecto a clotrimazol: 6,1% vs 3,7% (significación estadística no especificada). El número total de efectos adversos fue similar: 16 y 15 respectivamente y no se encontraron diferencias en relación a la intensidad de éstos. No se identificó ningún acontecimiento adverso grave.

En el estudio frente a miconazol, el porcentaje de pacientes con efectos adversos fue similar en ambos grupos: 7% en eberconazol vs 6,8% en miconazol. Los relacionados con el tratamiento fueron aproximadamente del 3% en ambos grupos. Se trató de efectos adversos del tipo eritema, prurito o descamación que fueron locales, leves (excepto un paciente en cada grupo) y transitorios, no observándose diferencias entre los grupos con eberconazol y miconazol⁴.

➤ **Contraindicaciones y precauciones¹**

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a antifúngicos imidazólicos, o a cualquiera de sus excipientes.

Precauciones:

- No utilizar vendajes oclusivos o que no dejen transpirar ya que podría favorecerse el desarrollo de levaduras y la consiguiente irritación cutánea.
- No utilizar por vía oftálmica ni aplicar en mucosas.
- Interrumpir el tratamiento en caso de producirse alguna reacción de sensibilización o irritación.
- Este medicamento contiene como excipientes:
 - Parahidroxibenzoato de metilo, que puede causar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas).
 - Propilenglicol, que puede causar irritación cutánea.

➤ **Interacciones con alimentos y medicamentos¹**

Aunque no se han descrito interacciones específicas con otros medicamentos, se recomienda no utilizar concomitantemente con otros preparados de uso cutáneo con el fin de evitar el riesgo de interacciones potenciales entre tratamientos.

➤ **Utilización en grupos especiales¹**

Niños: No se dispone de estudios específicos en menores de 18 años.

Ancianos: No es necesario modificar la pauta posológica recomendada en adultos.

Embarazo: No se dispone de datos adecuados sobre el uso de eberconazol en mujeres embarazadas y los estudios en animales son insuficientes.

Lactancia: Se desconoce su excreción en leche materna.

Insuficiencia renal y/o hepática: No es necesario modificar la pauta posológica recomendada en adultos con función renal y/o hepática alteradas.

RESUMEN DEL ANÁLISIS COMPARATIVO

(Principios Activos de Referencia: Clotrimazol, ketoconazol, miconazol)

1. Eficacia

Se dispone de dos ensayos clínicos con comparador activo. En un estudio³ multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en el que se ha comparado eberconazol crema 1% frente a clotrimazol 1% ambos administrados cada 12 horas durante 4 semanas en pacientes con micosis cutáneas. Las tasas de respuesta efectiva (cultivo negativo y suma de signos y síntomas clínicos ≤ 2) y micológica (cultivo negativo) en dermatofitosis no presentaron diferencias significativas tras las 4 semanas de tratamiento. A las 10 semanas, la respuesta efectiva fue significativamente mayor en el grupo de eberconazol, aunque se desconoce la respuesta micológica a las 10 semanas. La tasa de abandonos fueron de alrededor del 10% en ambos grupos, siendo la mayoría por falta de eficacia.

En otro ensayo clínico⁴ multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en dermatofitosis se comparó eberconazol 1% vs miconazol 2% ambos en 2 aplicaciones al día durante 4 semanas. Los porcentajes de respuesta efectiva a las 4 semanas fueron similares: 76,1% y 75,0% respectivamente.

No existen datos de eficacia comparativa frente a ketoconazol.

EFICACIA SIMILAR

2. Seguridad

Las reacciones adversas comunicadas de forma más frecuente fueron eritema y prurito en la zona de aplicación^{3,4}. Otras reacciones¹ cutáneas que se manifestaron de forma poco frecuente fueron: eczema, descamación, foliculitis y pústulas. Todas las reacciones fueron, por lo general, de carácter leve y transitorio.

En el estudio frente a clotrimazol, el número de pacientes con efectos adversos fue superior en el grupo con eberconazol (6,1%) respecto del de clotrimazol (3,7%). El número de efectos adversos fue similar (16 y 15 respectivamente) en número e intensidad. No se identificó ningún acontecimiento adverso grave³.

En el ensayo frente a miconazol los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron aproximadamente del 3% en ambos grupos. Los pacientes presentaron efectos adversos del tipo eritema o prurito que, en su mayoría, fueron locales, leves y transitorios, no observándose diferencias entre los grupos con eberconazol y miconazol⁴.

SEGURIDAD SIMILAR

3. Pauta

No hay diferencias en las pautas de eberconazol, clotrimazol o miconazol ya que todos ellos se han de aplicar cada 12 horas durante unas 4 semanas. Ketoconazol se aplica cada 24 horas.

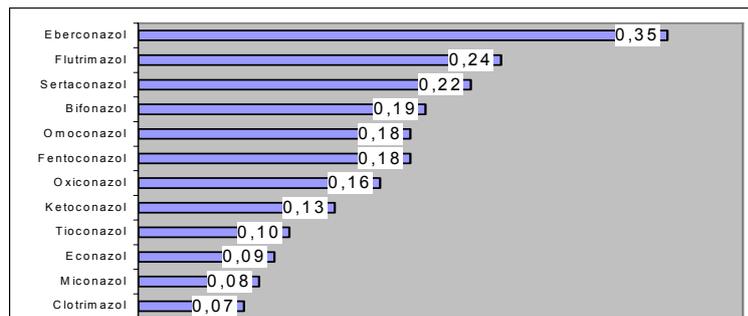
PAUTA SIMILAR A CLOTRIMAZOL Y MICONAZOL. INFERIOR A KETOCONAZOL

4. Coste

El coste del tratamiento con eberconazol (precio por gramo de producto o precio por tratamiento global) es 3-4 veces superior a los precios de clotrimazol, miconazol o ketoconazol.

COSTE SUPERIOR

COSTE/gramo (€)



5. Lugar en la Terapéutica.^{6,7}

La gran mayoría de infecciones dermatofíticas se han de tratar tópicamente con derivados azólicos (clotrimazol, ketoconazol, miconazol, etc.) durante 3 ó 4 semanas. En la actualidad, disponemos en el mercado de un gran número de derivados imidazólicos de uso tópico, de eficacia similar, formulados en diversos vehículos, su selección se realizará en función de la localización de las lesiones, de la extensión de la infección y del agente causal. El tratamiento siempre será más eficaz si se acompaña de unas medidas higiénicas adecuadas, como la limpieza de la zona, manteniéndola seca y aireada, y evitar la autocontaminación.

El lugar en terapéutica de eberconazol es muy limitado ya que se restringe al de un derivado azólico con eficacia similar a los demás, con seguridad limitada por la falta de experiencia de

uso y con un precio muy superior al resto. Además tiene el inconveniente de estar indicado únicamente en dermatofitosis.

6. Dictamen

Eberconazol es un derivado imidazólico de eficacia, seguridad y pauta similares a los otros imidazoles de referencia como miconazol y clotrimazol pero con un coste muy superior. La pauta de ketoconazol es más cómoda que la del resto.

No aporta nada nuevo

7. Bibliografía

1. Ficha técnica de Eberconazol: Ebernet®. Lab. Salvat. Marzo 2004.
2. Barbanoj MJ, Antonijoan R, Garcia-Gea C, Puentes 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):227-4.
3. Fonseca E. Eficacia de eberconazol crema al 1% frente a clotrimazol crema al 1% en pacientes con micosis cutáneas. *Piel*. 2004;19(9):480-4.
4. 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;45:600-4.
5. del Palacio A, Ortiz FJ, Perez 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):173-80.
6. Crespo-Erchiga V, Delgado-Florencio V. Micosis cutáneas. *Med Clin (Barc)* 2005;125(12):467-74.
7. Gimeno Carpio E. Tratamientos tópicos empleados en el tratamiento de las micosis cutáneas superficiales. *Med Clin (Barc)* 2005;125(Supl 2):43-6.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Euskadi, Cataluña, Aragón y Navarra.

INFORME EBERCONAZOL : TABLA RESUMEN ENSAYOS CLÍNICOS

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados** (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
Fonseca E. Piel. 2004;19(9): 480-4 Refer. 3	EC fase III, multicéntrico, randomizado, doble ciego, paralelo, controlado frente a comparador activo. Duración 4 sem. <u>Objetivo:</u> Evaluar la eficacia y de Eberconazol 1% vs Clotrimazol 1% en el tratamiento de micosis cutáneas.	432 pacientes randomizados. Edad media de 36 años (10- 70 años): · EBER: n= 214 · CLO: n= 214 428 análisis seguridad ↓ 285 dermatofitosis → 260 en análisis de eficacia: diagnóstico confirmado por cultivo de dermatofitosis: · EBER: n=133 · CLO: n=127 Análisis ITT <u>Criterios Inclusión:</u> Pacientes con infección cutánea producida por dermatofitos (<i>Tinea corporis, T. cruris, T. pedis</i>), <i>Candida spp. o Melassezia spp.</i> <u>Criterios de Exclusión:</u> NE	Randomización (1:1) a tto. cada 12h con crema de: · EBER 1% · CLO 1% Durante 4 semanas	<u>Variable eficacia primaria en Infecciones Dermatofitos:</u> ➢ Respuesta Efectiva (Cultivo negativo + suma de signos ^o y síntomas ≤ 2) a las 4 y a las 10 semanas: <u>Variables de eficacia secundaria:</u> ➢ Respuesta micológica (cultivo negativo) a las 4 semanas ➢ Recidivas:	A las 4 semanas de tto: · EBER: 66,2% · CLO: 60,6% (NS) A las 10 semanas (4 sem de tto + 6 sem de seguimiento): · EBER: 76,7% · CLO: 65,4% (p=0.0472) · EBER: 63,2% · CLO: 57,5% (NS) Se describen para los 428 pacientes totales del estudio: · EBER: 6/214 (2,8%) · CLO: 6/214 (2,8%)	<u>Efectos Adversos</u> Se describen para los 428 pacientes en general. EA similares en número e intensidad. Los EA más frecuentes en ambos grupos: eritema y prurito. En %pacientes que sufrieron EA: EBER: 13/214 (6,1%) CLO: 8/214 (3,7%) <u>Abandonos:</u> · EBER: 9,8% (de ellos por falta de eficacia 42.8%) · CLO: 10,5% (de ellos por falta de eficacia 51%)	2 DC: 1 Rand: 1 Pérd: 0 DC: 0 Rand OK : 0

** Los resultados recogidos en esta tabla son los que hacen referencia a la indicación aprobada para eberconazol: dermatofitosis.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
<p>Repiso Montero et al. International Journal of Dermatology. 2006;45:600-4.</p> <p>Refer. 4</p> <p>Financiado por Salvat</p>	<p>EC multicéntrico, aleatorizado, doble ciego. paralelo, controlado frente a comparador activo. Duración 4 sem.</p> <p><u>Objetivo:</u></p> <p>Evaluar la eficacia de Eberconazol 1% vs Miconazol 2% en el tratamiento de dermatofitosis cutáneas.</p>	<p>· 653 pacientes (mayores de 18 años) screening inicial y análisis de seguridad:</p> <ul style="list-style-type: none"> · EBER: n= 328 · MICO: n= 325 <p>↓</p> <p>· 360 pacientes con <i>Tinea pedis, corporis o cruris</i> confirmada por cultivo. Edad media 45 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> · EBER: n= 184 · MICO: n= 176 	<p>Randomización (1:1) a tto. cada 12h con crema de:</p> <p>EBER 1% 2v/dia (n=184)</p> <p>MICO 2% 2v/dia (n=176)</p> <p>Durante 4 semanas</p> <p>Evaluación a las 2,4 y 8 semanas</p>	<p><u>Variable eficacia primaria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Respuesta Efectiva (Cultivo negativo + suma de signos^º y síntomas clínicos ≤ 2) a las 4 semanas: <p>Criterio de no inferioridad: diferencia ≤ 10%</p> <p><u>Variables de eficacia secundaria:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ➢ Respuesta micológica (cultivo negativo) a las 4 semanas 	<p>Análisis ITT</p> <ul style="list-style-type: none"> · EBER: 76,1% · MICO: 75,0% <p>· EBER: 28,8%</p> <p>· MICO: 24,4%</p>	<p><u>Efectos Adversos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · EBER 23/328 (7,0%): relacionados con el tto.: 6/184 (3,3%) eritema 3/184 (1,6%) prurito 2/184 (1,1%) descamación (NE) · MICO 22/325 (6,8%): relacionados con el tto.: 5/176 (2,8%) eritema 2/176 (1,1%), prurito 2/176 (1,1%) descamación (NE) <p><u>Abandonos debidos a efectos adversos (eritema, prurito y descamación)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> · EBER 1/184 (0,5%) · MICO 1/176 (0,5%) <p>No hay datos a las 8 semanas</p> <p>Se trata de un estudio de no inferioridad, pero se hace análisis ITT.</p>	<p>3</p> <p>DC: 1</p> <p>Rand: 1</p> <p>Pérd:0</p> <p>DC 0</p> <p>Rand OK: 1</p>

CLO: clotrimazol ; **EA:** efecto adverso; **EBER:** eberconazol ; **ITT:** pacientes evaluados por intención de tratar definidos como aquellos que recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio; **MICO:** Miconazol; **NE:** no especificado; ^º **signos y síntomas clínicos:** eritema, prurito y descamación, valorados mediante puntuación del 0 al 3 (0: ausente, 1: leve, 2: moderado, 3: severo).

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Iñigo Gorostiza Hormaetxe. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñalena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.