



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS  
MEDICAMENTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA DE  
EUSKADI



**INFORME DE EVALUACIÓN**

**SINECATEQUINA**  
**(Extracto de hojas de té verde)**

Nombre comercial y presentación	<b>▲ VEREGEN® (Bial)</b> <b>100 mg/g pomada, 15 g (60,18 €)</b>
Excipiente declaración obligatoria	<b>Propilenglicol</b>
Condiciones de dispensación	<b>Receta médica</b>
Procedimiento de autorización	<b>Reconocimiento mutuo</b>
Fecha de comercialización	<b>Mayo 2012</b>
Fecha de evaluación	<b>Septiembre 2012</b>
Condiciones de conservación	<b>Conservar a Tª inferior a 25°C</b>
Grupo terapéutico	<b>D06BB (Quimioterápicos tópicos: antivirales)</b>

**INDICACIONES<sup>1</sup>**

Tratamiento tópico de verrugas genitales externas y perianales (*Condylomata acuminata*) en pacientes inmunocompetentes a partir de 18 años.

**CONTRAINDICACIONES<sup>1</sup>**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

**MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>**

Se desconoce el mecanismo de acción del extracto de hojas de té verde. Tal y como se muestra en los estudios no clínicos, el extracto de hojas de té verde actúa inhibiendo el crecimiento de los queratinocitos activados mediante efectos antioxidantes en la zona de aplicación. Se desconoce la significación clínica de estos hallazgos.

**FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>**

El extracto de hojas de té verde actúa localmente. La farmacocinética del extracto aplicado tópicamente no ha sido suficientemente caracterizada hasta este momento. Los datos de un estudio de farmacocinética humana sugieren que la exposición sistémica a las catequinas después de la repetida aplicación tópica de la pomada parece ser menor que la observada después de tomar una dosis única de 400 ml de té verde.

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>**

Debe aplicarse tres veces al día en todas las verrugas de la parte genital externa y perianal hasta la completa desaparición de todas las verrugas, no excediendo, sin embargo, más de 16 semanas en total, pese a que se desarrollen nuevas verrugas durante el periodo de tratamiento.

### Método de administración

Debe aplicarse una pequeña cantidad de pomada en cada verruga con los dedos, untando la verruga para asegurar que esté completamente cubierta y dejando una capa fina de pomada sobre las verrugas (máximo 250 mg en total, correspondiente a 0,5 cm de pomada).

Aplicar solamente en las áreas afectadas; debe evitarse la aplicación dentro de la vagina, uretra o ano.

Si se olvida una dosis, se debe continuar con el régimen normal de tratamiento.

Se recomienda lavarse las manos antes y después de la aplicación de la pomada. No es necesario eliminar la pomada del área tratada antes de la siguiente aplicación.

La pomada debe eliminarse del área tratada antes de la actividad sexual.

Las pacientes que estén utilizando tampones deben colocarse el tampón antes de aplicar la pomada.

Una vez abierto el envase, solamente debe utilizarse en las seis semanas siguientes.

### EFICACIA CLÍNICA<sup>2-5</sup>

La eficacia de sinecatequina en el tratamiento de verrugas genitales externas y perianales se ha evaluado en tres ensayos clínicos multicéntricos, aleatorios, doble ciego y comparados con placebo. No se ha comparado con las alternativas terapéuticas (podofilotoxina e imiquimod). La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes en los que se observó la desaparición completa de las verrugas basales<sup>2</sup> o la desaparición completa de las verrugas basales y nuevas<sup>3,4</sup>. En todos los estudios se incluyeron hombres y mujeres inmunocompetentes mayores de 18 años, con entre 2-30 verrugas externas anogenitales y un área de afectación entre 12-600 mm<sup>2</sup>. La duración de los ensayos fue de 12 semanas<sup>2</sup> y 16 semanas<sup>3,4</sup>. Para la determinación del índice de recurrencias, los pacientes en los que se observó desaparición completa de las verrugas tuvieron un período de

seguimiento libre de tratamiento de 12 semanas de duración.

En dos estudios<sup>3,4</sup> se excluyeron los pacientes VIH+, afectando a la validez externa de los ensayos, puesto que se trata de pacientes con una alta prevalencia de verrugas genitales<sup>5</sup>.

### Resultados

Se valoran solamente los resultados obtenidos con la presentación de sinecatequina al 10% por ser la única comercializada en España. No obstante, los resultados de la presentación de sinecatequina al 15% están reflejados en la tabla que aparece al final de este apartado (tabla 1).

En el ensayo de Gross *et al.*<sup>2</sup>, se incluyeron 242 pacientes: 125 hombres (H) y 117 mujeres (M). El resultado con sinecatequina al 10% no fue significativamente más eficaz que con placebo (53,8% H y 39,5% M vs 40,5% H y 34,1% M), según se determinó por la desaparición visual completa de las verrugas genitales externas y perianales basales. En cuanto a la incidencia de recurrencia visual (contabilizando las verrugas basales), fue del 11,8% con sinecatequina al 10% vs 10,3% con placebo. En mujeres no se observaron recurrencias.

En el ensayo de Stockfleth *et al.*<sup>3</sup>, se incluyeron 503 pacientes (277 H y 226 M). El resultado con sinecatequina al 10% fue significativamente más eficaz que con placebo (43,1% H y 60,5% M vs 34,4% H y 41,5% M), según se determinó por una desaparición visual completa de todas las verrugas genitales externas y perianales, siendo mejor la respuesta en mujeres. Sin embargo, según un segundo análisis de casos observados (OC) sobre los pacientes que completaron las 16 semanas de tratamiento, la pomada al 10% no mostró ser significativamente superior a placebo.

En cuanto a la incidencia de recurrencia visual (contabilizando las verrugas basales y nuevas) fue del 9,2% con sinecatequina al 10%, 6,9% con sinecatequina al 15% y 5,2% con placebo.

En el ensayo de Tatti *et al.*<sup>4</sup>, se incluyeron 502 pacientes (258 H y 244 M). El resultado con sinecatequina al 10% fue significativamente más eficaz que con placebo (48% H y 64,9% M vs 23,2% H y 45,8% M), según se determinó por una desaparición visual completa de todas las verrugas

genitales externas y perianales, siendo mejor la respuesta en mujeres.

La incidencia de recurrencia visual (contabilizando las verrugas basales y nuevas) fue del 19% con

sincatequina al 10%, 10,2% con sincatequina al 15% y 8,8% con placebo.

**Tabla 1.** Resumen de los datos de eficacia<sup>2-4</sup> de la pomada de sincatequina al 10% y al 15%.

Ensayo	% pacientes con desaparición visual completa de todas las verrugas genitales externas y perianales					
	Placebo		Pomada 10%		Pomada 15%	
Gross <i>et al.</i> <sup>2</sup>	37,3%		46,8% p=0,2290		59% p=0,006	
	H: 40,5%	M: 34,1%	H: 53,8%	M: 39,5%	H: 61%	M: 56,8%
Stockfleth <i>et al.</i> <sup>3</sup>	37,3%		50,8% p=0,0280		52,6% p=0,0143	
	H: 34,4%	M: 41,5%	H: 43,1%	M: 60,5%	H: 47,5%	M: 58,1%
Tatti <i>et al.</i> <sup>4</sup>	33,7%		56,3% p<0,001		57,2% p<0,001	
	H: 23,2%	M: 45,8%	H: 48,0%	M: 64,9%	H: 50%	M: 64,6%

H: hombres; M: mujeres.

## SEGURIDAD

En estudios clínicos pivotaes, 400 sujetos fueron expuestos a la pomada de sincatequina al 10% por vía tópica y 397 a la pomada de sincatequina al 15%. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron reacciones cutáneas locales y reacciones en la zona de aplicación del tratamiento de las verrugas. El 83,5% de los pacientes experimentaron dichas reacciones adversas. Se observó con mayor frecuencia eritema, prurito, irritación (en general quemazón), dolor, edema, úlcera, induraciones y vesículas. Las reacciones locales fueron de intensidad leve en un 24,8%, de intensidad moderada en un 32,0% (36,3% H/27,1% M) y de intensidad grave en un 26,8% de los pacientes como mínimo una vez durante el tratamiento (20,8% H/33,5% M). El porcentaje de sujetos con al menos una reacción local grave relacionada fue del 26,3% (87/331) en sujetos con verrugas sólo en los genitales, 23,1% (6/26) en sujetos con verrugas anales y 32,6% (14/43) en sujetos con verrugas anales y genitales<sup>1</sup>.

La intensidad máxima de las reacciones locales se observó durante las primeras semanas de tratamiento con un pico máximo entre la segunda y la cuarta semana, por lo que si son leves, no precisa retirar el tratamiento. Las reacciones cutáneas locales leves están relacionadas con el modo de

acción y no deben llevar a la interrupción del tratamiento.

### Reacciones adversas<sup>1</sup>

Las reacciones adversas notificadas en todos los estudios son:

- **Muy frecuentes (≥ 10%):** reacciones locales en la zona de aplicación, tales como eritema, prurito, irritación/quemazón, dolor, úlcera, edema, induración y vesículas.
- **Frecuentes (≥ 1% a <10%):** reacciones locales en la zona de aplicación, tales como exfoliación, supuración, sangrado e hinchazón. Linfadenitis/linfadenopatía. Fimosis.
- **Poco frecuentes (≥ 0,01% a <1%):** reacciones locales en la zona de aplicación, tales como decoloración, malestar, sequedad, erosión, fisura, hiperestesia, anestesia, cicatriz, nódulo, dermatitis, hipersensibilidad\*, necrosis local\*, pápulas y eccema\*. Infección de la zona de aplicación\*, pústulas en la zona de aplicación, herpes simplex, infección\*, pioderma\*, infección por estafilococos, uretritis, candidiasis vaginal, vulvovaginitis y vulvitis\*. Disuria, incontinencia, polaquiuria y estenosis de meato uretral\*. Balanitis, dispareunia, y secreción vaginal\*, rash y rash papular.

\*Reacciones adversas observadas sólo con la dosificación superior, sinecatequina 15% pomada.

### Advertencias y precauciones<sup>1</sup>

- Evitar el contacto con ojos, fosas nasales, labios y boca.
- No aplicar sobre heridas abiertas, piel lacerada o inflamada.
- Sinecatequina pomada no ha sido evaluada para el tratamiento de verrugas uretrales, intravaginales, cervicales, rectales o intraanales y no se debe usar para el tratamiento de estas afecciones.
- Las mujeres con verrugas genitales en la región vulvar deben utilizar la pomada con precaución porque se asocia con mayor frecuencia a reacciones locales adversas graves. Debe evitarse la aplicación accidental dentro de la vagina y, en caso de producirse, eliminar inmediatamente la pomada lavando con agua templada y jabón suave.
- Los hombres no circuncidados que estén recibiendo tratamiento para verrugas situadas debajo del prepucio deben retraer éste y lavar el área diariamente para prevenir la fimosis. Si aparecieran signos tempranos de constricción (como ulceración, induración o aumento en la dificultad de retraer el prepucio), debe detenerse el tratamiento.
- Durante el tratamiento pueden aparecer nuevas verrugas.
- Deben utilizarse métodos de protección sexual seguros (preservativos) hasta la completa eliminación de las verrugas, eliminando la pomada del área en tratamiento antes del uso de preservativos y del contacto sexual. Debe evitarse el embarazo. La pomada no elimina el VPH ni previene la transmisión de la enfermedad. Se recomienda el tratamiento de la pareja sexual (en caso de infección) para prevenir la reinfección.
- No exponer el área tratada a la luz solar o rayos UV.
- Evitar el uso de apósitos oclusivos en la zona tratada.

- Mancha la ropa.

### Uso en situaciones especiales<sup>1</sup>

- **Pacientes geriátricos:** se ha tratado a un número insuficiente de pacientes geriátricos para determinar si responden de forma distinta de los sujetos más jóvenes.
- **Embarazo y lactancia:** no está recomendado durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no usen anticonceptivos. Se desconoce si el medicamento o sus metabolitos son excretados en la leche humana. No se puede excluir un riesgo para los lactantes.
- **Pacientes inmunocomprometidos:** no ha sido establecida su eficacia y seguridad.

### Interacciones<sup>1</sup>

- No se han realizado estudios de interacciones.
- Se debe evitar el uso simultáneo de otros tratamientos locales en el área de las verrugas.

## ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármacos comparadores:** no existe fármaco de elección basado en la evidencia. Imiquimod y podofilotoxina son las alternativas comercializadas para el tratamiento tópico de verrugas genitales externas y perianales (*Condylomata acuminata*) en pacientes inmunocompetentes a partir de 18 años, pero no hay ensayos comparativos entre ellas.

### Pauta.

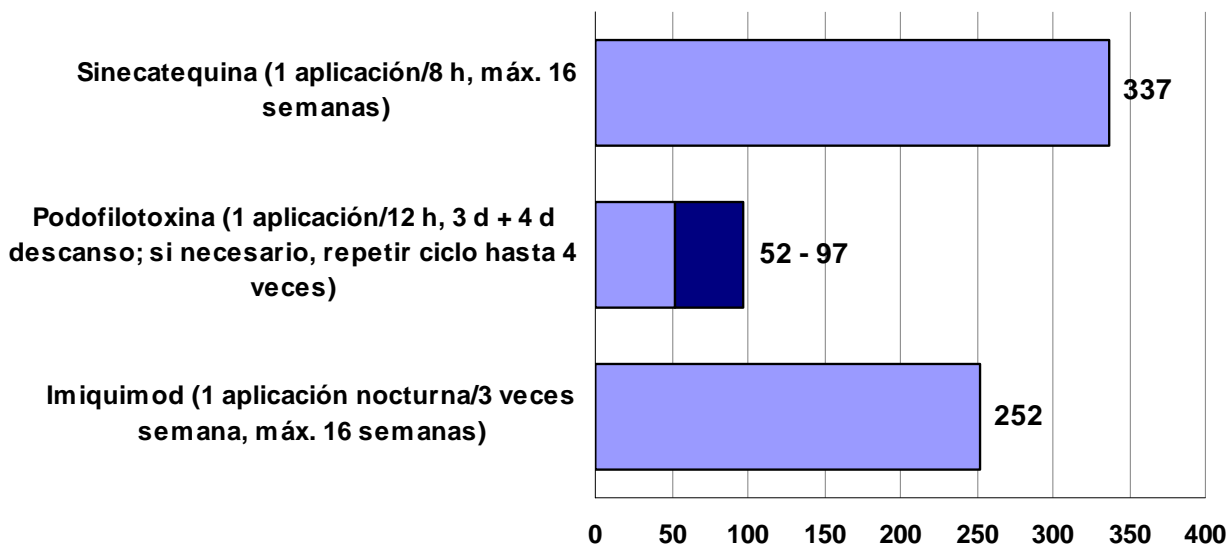
Requiere una mayor frecuencia de aplicación que podofilotoxina e imiquimod.

**Conclusión: INFERIOR.**

### Coste.

**MÁS CARO.**

### COSTE TRATAMIENTO (€)



**NOTA:** el coste total del tratamiento dependerá del área a tratar. Para el cálculo se ha estimado el máximo tiempo de tratamiento y la superficie máxima a tratar, según ficha técnica.

Bot Plus 2.0, enero 2013

### LUGAR EN TERAPÉUTICA

La infección por papilomavirus es la enfermedad de transmisión sexual más prevalente, cuya manifestación clínica más frecuente son las verrugas genitales externas o venéreas (condiloma acuminado) localizadas generalmente en el pene, ano o zona perianal (en el varón) y, en la vulva o vagina (en la mujer). Si no se tratan, las lesiones pueden desaparecer espontáneamente, permanecer o aumentar en tamaño y número. El objetivo del tratamiento es que las lesiones visibles desaparezcan. No está indicado tratar las infecciones subclínicas<sup>6</sup>.

Los fármacos de administración tópica por el propio paciente para el tratamiento de las verrugas genitales externas y perianales son podofilotoxina, imiquimod y sinecatequina<sup>7</sup>. No hay estudios comparativos entre ellos<sup>8</sup>.

Sinecatequina pomada al 10% ha demostrado resultados discretos en los tres ensayos clínicos publicados<sup>2-4</sup>. En los ensayos clínicos en los que se midió la desaparición de las verrugas (basales y nuevas), las diferencias fueron significativas respecto a placebo<sup>3,4</sup>. Sin embargo, en el ensayo en el que se

midió la desaparición de las verrugas basales, no se obtuvieron diferencias significativas<sup>2</sup>.

En cuanto a la incidencia de recaída visual de las verrugas, los resultados fueron peores con sinecatequina que con placebo<sup>2-4</sup>.

Los datos disponibles no sugieren un mejor perfil de seguridad<sup>5,8</sup> y a todos los estudios les falta un análisis completo de efectos adversos<sup>5</sup>. La experiencia de uso es menor, requiere una frecuencia de aplicación del producto mayor y su coste es superior a imiquimod y, sobre todo, a podofilotoxina.

Con la evidencia disponible actualmente, no se puede recomendar el uso de sinecatequina en sustitución de las terapias actualmente disponibles de administración tópica para el tratamiento de las verrugas genitales externas y perianales.

## CONCLUSIONES

El extracto seco de hoja de té verde, sinecatequina, es un medicamento comercializado para el tratamiento tópico de verrugas genitales externas y perianales cuyo mecanismo de acción es desconocido.

Sinecatequina pomada al 10% ha demostrado resultados discretos en los tres ensayos clínicos publicados<sup>2-4</sup>. En los ensayos clínicos en los que se midió la desaparición de las verrugas totales (basales y nuevas), las diferencias fueron significativas respecto a placebo<sup>3,4</sup>. Sin embargo, en el ensayo en el que se midió la desaparición de las verrugas basales, no hubo diferencias significativas<sup>2</sup>.

En cuanto a las recurrencias, los resultados han sido peores con sinecatequina que con placebo.

No hay estudios frente a otros tratamientos tópicos disponibles de administración por el paciente como imiquimod y podofilotoxina.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los estudios, fueron reacciones cutáneas locales y reacciones en la zona de aplicación del tratamiento de las verrugas.

La administración de sinecatequina pomada requiere una mayor frecuencia de aplicación que los tratamientos tópicos disponibles, podofilotoxina e imiquimod, y su coste es superior.

Con la evidencia disponible actualmente, no se puede recomendar el uso de sinecatequina en sustitución de las terapias tópicas actualmente disponibles de administración por el paciente para el tratamiento de las verrugas genitales externas y perianales.

**FRASE RESUMEN: “Extracto seco y refinado de té verde que de poco (te) sirve.”**

**CALIFICACIÓN: “NO VALORABLE: INFORMACIÓN INSUFICIENTE”**



La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica Veregen®. Disponible en URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=71435&formato=pdf&formato=FICHAS&file=ficha.pdf> Consultado: marzo de 2012.
2. Gross G, Meyer KG, 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. Nov;21(10):1404-12.
3. 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 Jun;158(6):1329-38.
4. 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. Jun;111(6):1371-9.
5. Tzellos TG, Sardeli C, Lallas A, Papazisis G, Chourdakis M, Kouvelas D. Efficacy, safety and tolerability of green tea catechins in the treatment of external anogenital warts: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Mar; 25(3):345-53.
6. Infecciones de transmisión sexual. INFAC. 2009; 17 (10).
7. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines, 2010. Genital Warts. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [Internet]. Atlanta (GA): CDC []. Disponible en URL: <http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/genital-warts.htm> Consultado: marzo de 2012.
8. Masters KP, Sinecatechins (Veregen) for external genital and perianal warts. *Am Fam Physician*. 2009 Dec 15; 80(12):1447-54.

### Otra bibliografía recomendada:

- Breen E, Bleday R. Condylomata acuminata (anogenital warts); Jul 2012. Basow DS, editor. UpToDate [Internet]. Waltham (MA): UpToDate. Disponible en URL: <http://www.uptodate.com/> Consultado: marzo de 2012.
- Tatti S, Stockfleth E, Beutner KR, Tawfik H, Elsasser U, Weyrauch P, *et al*. Polyphenon E: a new treatment for external anogenital warts. *Br J Dermatol*. 2010 Jan;162(1): 176-84. Epub 2009 Jul 27.

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

*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.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Armendariz Cuñado. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; HUA - Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica. Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria de Gipuzkoa. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; OSI Goierri-Alto Urola. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; OSI Goierri - Alto Urola. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Salud.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de la Dirección de Farmacia. Departamento de Salud.
- María Torrecilla Sesma. Profesora de Farmacología; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco UPV/EHU.