

FESOTERODINA

Rubio Pulido O. Servicio de Farmacia de la GAP de Toledo

Fesoterodina es un nuevo principio activo antiespasmódico urinario indicado para el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva. Se trata de una enfermedad crónica que provoca la contracción involuntaria del músculo detrusor de la vejiga. Los fármacos anticolinérgicos (oxibutinina, tolterodina, trospio, solifenacina y flavoxato) son la actual opción terapéutica y presentan una eficacia similar y modesta. Fesoterodina es un profármaco con actividad anticolinérgica que se transforma en el mismo metabolito activo que tolterodina.

INDICACIONES

Indicado para el tratamiento de los síntomas (aumento de la frecuencia urinaria y/o de la urgencia y/o de la incontinencia de urgencia) que pueden producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva (SVH)¹.

POSOLÓGIA

Se recomienda comenzar con una dosis inicial de 4 mg/día. Esta dosis se puede aumentar en función de la respuesta individual hasta un máximo de 8 mg, siendo ésta la dosis máxima diaria.

Debido a que, el efecto total del fármaco se observa trascurridas de 2 a 8 semanas de tratamiento, se recomienda reevaluar la eficacia en cada paciente tras 8 semanas.

Los comprimidos se deben tragar enteros con la ayuda de líquido. Se pueden tomar con o sin alimentos.

No está recomendado su uso en niños ni en adolescentes menores de 18 años, debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Se presenta como fumarato de fesoterodina en comprimidos de liberación prolongada.

Fesoterodina (F) es un antagonista competitivo específico de los receptores muscarínicos. Se trata de un profármaco que tras su administración oral se hidroliza mediante esterasas plasmáticas inespecíficas dando lugar a 5-hidroximetil tolterodina (5-HMT), metabolito activo mayoritario, al cual debe su eficacia. Se une de manera inespecífica a los 5 subtipos de receptores muscarínicos. Actúa deprimiendo las contracciones involuntarias del músculo detrusor.

El metabolito activo es el mismo que el de tolterodina (T) y presenta una biodisponibilidad del 52%. Su unión a proteínas plasmáticas es del 50%, aproximadamente. Se metaboliza en el hígado mediante CYP2D6 y CYP3A4, lo que hace que en metabolizadores lentos del CYP2D6 los valores medios de Cmax y AUC del metabolito activo sean superiores, en comparación con los metabolizadores rápidos. Tras su administración oral presenta una vida media de, aproximadamente, 7 horas^{1,2,3,4}.

EFICACIA CLÍNICA

Los datos de eficacia de F provienen de estudios realizados frente a placebo (P). Se ha estudiado en dos ensayos clínicos en fase III, de 12 semanas de duración, doble ciegos, multicéntricos y aleatorizados. Uno de ellos se llevó a cabo en Estados Unidos⁵ y el otro, fundamentalmente, en Europa⁶. En ambos estudios

los pacientes recibieron P, F 4 mg/día o F 8 mg/día. El estudio europeo incluía otro brazo con T de liberación prolongada 4 mg/día aunque no estaba diseñado para comparar la eficacia entre F y T.

Los estudios se llevaron a cabo sobre pacientes de ambos sexos con diagnóstico de vejiga hiperactiva de, al menos, 6 meses de duración. La variable principal fue el cambio en el número de micciones cada 24 horas. Las covariables fueron cambio en el número de episodios de urgencia urinaria cada 24 horas y la tasa de respuesta al tratamiento. Como variables secundarias se consideraron cambios en el volumen medio evacuado en cada micción, cambios en el número de micciones diurnas y nocturnas, los episodios de urgencia en 24 horas, así como los días continentales por cada semana^{5,6,7}.

El valor basal medio del número de micciones en 24 horas era de 12-13. En los resultados de uno de los estudios⁶, se observa una disminución estadísticamente significativa de este valor basal en los tratados con F y T frente a P: F 4 mg, -1,76; F 8 mg, -1,88; T 4 mg, -1,73 y P, -0,95.

En el otro estudio⁵ también se observó una disminución estadísticamente significativa en cuanto a la variable principal siendo: F 4 mg, -1,61; F 8 mg, -2,09 y P, -1,08.

En relación a las covariables, el cambio en el número de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas fue significativamente inferior en el grupo que recibió tratamiento frente al de placebo. El porcentaje de respondedores al tratamiento fue significativamente superior en el grupo que recibió tratamiento frente a placebo.

Ambos estudios concluyen que la administración oral de 4 u 8 mg de F mejora los síntomas del SVH más que placebo^{5,6}.

Aunque los resultados son estadísticamente significativos comparados con placebo, estos efectos son de modesta relevancia clínica^{8,9}.

SEGURIDAD

El perfil de efectos secundarios que presenta se explica porque actúa de manera inespecífica sobre los 5 tipos diferentes de receptores muscarínicos. Por esto, son de esperar reacciones adversas antimuscarínicas dosis-dependientes de leves a moderadas¹.

La reacción adversa considerada muy frecuente ($\geq 1/10$) fue boca seca (8% P, 22% F 4 mg, 35% F 8 mg y 17% T 4 mg), seguida de estreñimiento (2% P, 3% F 4 mg, 5% F 8 mg y 2% T 4 mg). Otras reacciones de aparición frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) fueron: mareos, cefalea, ojo seco, garganta seca, dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas, disuria e insomnio².

En general, se trata de un fármaco bien tolerado, si bien se observó una mayor incidencia de sequedad de boca y dolor de cabeza en el grupo tratado con F frente al tratado con T.

Pueden producirse interacciones de F con antimuscarínicos y medicamentos con propiedades anticolinérgicas como amantadina, antidepresivos tricíclicos y ciertos neurolépticos ya que podría provocar un aumento del efecto terapéutico así como de las reacciones adversas. Administrado conjuntamente con fármacos que reducen la motilidad gastrointestinal, como metoclopramida, F puede disminuir el efecto¹.

Deberá utilizarse con precaución en pacientes con: obstrucción del tracto vesical con riesgo de retención urinaria, trastornos obstructivos gastrointestinales, reflujo gastroesofágico y/o los que toman al mismo tiempo medicamentos que puedan causar empeoramiento de la esofagitis, disminución de la motilidad gastrointestinal, neuropatía autónoma, glaucoma de ángulo cerrado controlado.

Está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave. También en caso de: retención urinaria, retención gástrica, glaucoma de ángulo cerrado no controlado, miastenia gravis, uso concomitante de inhibidores del CYP3A4 en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, colitis ulcerosa grave o megacolon tóxico¹.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

Se recurre al tratamiento farmacológico del síndrome de vejiga hiperactiva cuando los pacientes no mejoran tras instaurar medidas higiénico-dietéticas y de readiestramiento vesical.

Éste consiste en inhibir la contracción involuntaria del músculo detrusor de la vejiga causante de los síntomas, para lo cual se administran fármacos anticolinérgicos. El de referencia es oxibutinina aunque su perfil de efectos adversos (sequedad de boca y estreñimiento) hace que a veces no se tolere. Otra alternativa farmacológica, con la misma eficacia pero asociada a menor aparición de efectos adversos es tolterodina.

Fesoterodina no aporta ventajas ni en eficacia ni en el perfil de efectos adversos respecto a los tratamientos considerados de elección, por lo que no puede considerarse como un avance terapéutico y se recomienda seguir utilizando otros fármacos con mayor experiencia de uso en el tratamiento del síndrome de vejiga hiperactiva^{9,10,11}.

CONCLUSIONES

1. El metabolito activo del cual depende su eficacia es el mismo que el de tolterodina.
2. No hay estudios diseñados para comparar la eficacia de fesoterodina con otros fármacos anticolinérgicos.
3. Perfil de seguridad es similar a tolterodina pero con mayor incidencia de sequedad de boca y dolor de cabeza.
4. Se recomienda seguir utilizando otros fármacos con mayor experiencia de uso en el tratamiento del SVH.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

Presentaciones

Toviaz® 4 mg 28 comprimidos de liberación prolongada (47,64 l).

Toviaz® 8 mg 28 comprimidos de liberación prolongada (76,23 l).

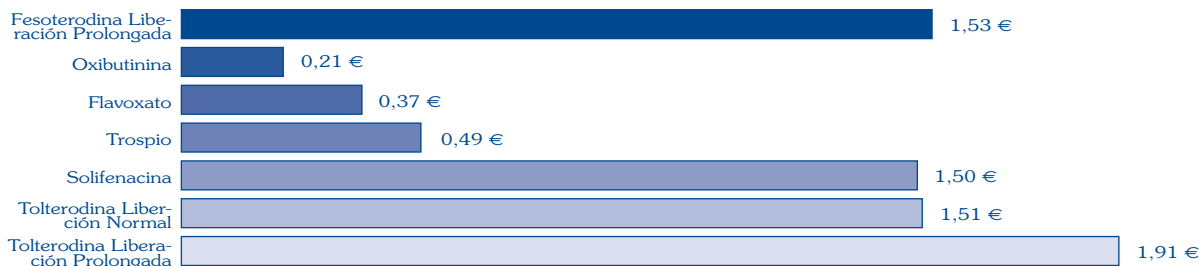
Grupo terapéutico

G04BD. Antiespasmódicos urinarios.

Condiciones de dispensación

receta médica. Incluido en la prestación farmacéutica. Aportación normal.

Principio Activo



Fuente: Nomenclátor Digitalis septiembre 2009

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de fesoterodina. Toviaz®. Laboratorio Pfizer Limited. Abril 2007.
2. European Public Assessment Report (EPAR). Toviaz®. Scientific discussion. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/toviaz/H-723-en6.pdf>
3. Kate McKeage ang Gillian M Keating. Fesoterodine. Drugs 2009; 69 (6):731-738
4. Hans-Uwe Simon, Bimal Malhotra. The pharmacokinetic profile of fesoterodine: similarities and differences to tolterodine. Swiss Medical Weekly, 14 January 2009.
5. Nitti VW, Dmochowski R, Sand PK, Forst HT, Haag-Molkenteller C, Massow U, Wang J, Brodsky M, Bavendam T. Efficacy, safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder syndrome. J Urol. 2007 Dec; 178 (6): 2488-94.
6. Chapple C, Van Kerrebroeck P, Tubaro A, Haag-Molkenteller C, Forst HT, Massow U, Wang J, Brodsky M. Clinical efficacy, safety and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. Eur Urol. 2007 Oct; 52(4):1204-12.
7. Note for guidance on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of urinary incontinence. CPMP/EWP/18/01. EMEA. Dec 2002.
8. Informe de evaluación de Fesoterodina. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Euskadi.
9. Drugdex Drug Evaluations: Fesoterodine. Micromedex® Healthcare Series. <http://www.thomsonhc.com>
10. Scottish Medicines Consortium (NHS).Nº (480/08) Julio 2008 [http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/fesoterodine%20fumarate%20\(Toviaz\)%20%20FIN AL%20JUNE%202008%20for%20website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/files/fesoterodine%20fumarate%20(Toviaz)%20%20FIN AL%20JUNE%202008%20for%20website.pdf)
11. Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE, Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2008 Sep; 54(3):543-62.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Sánchez Cruzado M, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142/2000