

05/2005

Solifenacina

(Vesicare®)

Otro fármaco para la incontinencia urinaria

Clasificación del potencial terapéutico: Tipo C
Nula o muy pequeña mejora terapéutica

Indicaciones terapéuticas¹

Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria y la urgencia que puede producirse en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

Mecanismo de acción y farmacocinética¹

La solifenacina es un antagonista competitivo específico de los receptores muscarínicos subtipo M3, que actúa inhibiendo la contracción del detrusor de la vejiga urinaria.

La absorción de la solifenacina no se ve influenciada por la comida². Se metaboliza por el citocromo P₄₅₀ subunidad 3A4 (CYP3A4), por lo que habrá que tenerlo en cuenta cuando se administre junto con otros fármacos que se metabolizan por el CYP3A4. Se elimina mayoritariamente por vía renal.

Posología y forma de administración¹

Adultos, incluidos ancianos: la dosis recomendada es de 5 mg una vez al día, por vía oral. En caso necesario, se puede aumentar la dosis a 10 mg. El comprimido debe tragarse entero con líquidos, con o sin alimentos.

Niños y adolescentes: no se ha establecido la seguridad y eficacia en niños, por lo que no debe utilizarse.

La dosis máxima de solifenacina deberá limitarse a 5 mg cuando se administre simultáneamente con fármacos inhibidores del CYP 3A4.

No es necesario el ajuste de la dosis en casos de insuficiencia renal leve o moderada, ni en casos de insuficiencia hepática leve.

En casos de insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada la dosis máxima debe ser de 5 mg/d.

Eficacia clínica

Se han publicado dos ensayos controlados con placebo, doble ciego, de 12 semanas de duración. Uno de ellos, in-

cluye también tolterodina 2 mg dos veces al día. No existe ningún ensayo comparativo con la oxibutinina.

Controlado con placebo³. Los pacientes se aleatorizaron a tres grupos: solifenacina 5 mg, 10 mg y placebo. La variable principal de eficacia fue el cambio, desde la situación basal, en el número de micciones/24 horas. Las variables secundarias fueron el cambio en el número de episodios de urgencia urinaria, nicturia e incontinencia en 24 horas, y el volumen medio eliminado en cada micción. Se mostró una disminución significativa en el número medio de micciones/24 horas en los tratados con la solifenacina 5 mg y 10 mg frente a placebo (-2,37; -2,81 y -1,59 respectivamente), partiendo de una situación basal de unas 12 micciones/24 horas. Con ambas dosis de la solifenacina fue significativa la reducción del número de episodios de urgencia y del aumento del volumen evacuado por micción. La disminución de episodios de nicturia solo fue significativa con la solifenacina 10 mg.

Controlado con placebo y con la tolterodina⁴. Se utilizaron dosis de la solifenacina de 5 y 10 mg y de la tolterodina 2 mg dos veces al día. Las variables de eficacia fueron similares al estudio anterior. Los resultados mostraron una disminución significativamente mayor del número medio de episodios de urgencia, episodios de incontinencia de urgencia y episodios de incontinencia, en los grupos tratados con solifenacina comparando con placebo, pero no con la tolterodina. Hubo un aumento significativo del volumen evacuado en cada micción en todos los grupos de tratamiento. También se mostró una disminución significativa en el número medio de micciones/24 horas en los grupos tratados con ambas dosis de solifenacina y tolterodina frente al placebo (-2,19; -2,61; -1,88; -1,20), partiendo de una situación basal de aproximadamente 12 micciones/24 horas.

En ambos ensayos, aunque las diferencias son estadísticamente significativas con respecto al placebo, la magnitud

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

de los efectos es modesta y el significado clínico de esta mejoría no parece importante.

Efectos adversos¹

Puede producir efectos adversos anticolinérgicos de intensidad leve o moderada, cuya frecuencia está relacionada con la dosis. El más frecuente es la sequedad de boca (11-22%).

Las reacciones adversas que se han publicado a partir de los ensayos son:

Frecuentes (1-10%): estreñimiento, náuseas, dispepsia, dolor abdominal, visión borrosa

Poco frecuentes (0,1-1%): reflujo gastroesofágico, garganta seca, cistitis, somnolencia, disgeusia, ojos secos, edema de la extremidades inferiores, cansancio, sequedad nasal, piel seca, dificultad de micción

Raras (0,01-0,1%): obstrucción colónica, impactación fecal, retención urinaria.

Interacciones¹

La solifenacina puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tubo digestivo, como metoclopramida y cisaprida.

Los niveles plasmáticos de la solifenacina aumentan cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores del CYP 3A4 (ritonavir, nelfinavir, itraconazol). Son posibles las interacciones con otros sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 (verapamilo, diltiazem) e inductores del CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, carbamazepina).

Contraindicaciones y precauciones¹

Está contraindicada en caso de retención urinaria, trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon tóxico), miastenia gravis o glaucoma de ángulo estrecho y en pacientes que presentan riesgo de estas patologías, hemodiálisis, insuficiencia hepática grave y en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4.

Embarazo: la solifenacina tiene asignada la categoría C de la FDA. Los estudios en animales no muestran efectos teratogénicos en animales. Se desconoce el riesgo potencial en humanos.

Lactancia: no se dispone de datos sobre la excreción de la solifenacina en la leche materna, por lo que debe evitarse su uso.

Conclusiones

El tratamiento de los síntomas de la vejiga hiperactiva incluye los ejercicios de suelo pélvico y los fármacos antimuscarínicos, como la oxibutinina, la tolterodina y el cloruro de trospio.

Los datos publicados hasta el momento muestran que la solifenacina es más eficaz que el placebo en el tratamiento de los síntomas de la vejiga hiperactiva y similar en eficacia a la tolterodina pero con mayor incidencia de estreñimiento y de visión borrosa. No existen datos que comparen la solifenacina con la oxibutinina.

Debido a que la solifenacina es más selectiva de los receptores muscarínicos de la vejiga se puede promocionar como que "teóricamente" tiene menos efectos adversos que otros fármacos del grupo. Pero, con los datos disponibles hasta el momento, esta afirmación no se ha demostrado en los ensayos. Otro argumento de promoción puede realizarse en base a que se mejora el cumplimiento debido a su administración en dosis única. La oxibutinina se administra tres veces al día y la tolterodina dos veces al día o en dosis única la forma NEO.

No obstante, la eficacia del tratamiento de los síntomas de la vejiga hiperactiva va a depender del cumplimiento a largo plazo. En general, los pacientes no cumplen el tratamiento con antimuscarínicos debido a sus efectos adversos. Con los datos actuales, no se conoce cómo será el cumplimiento del tratamiento con la solifenacina a largo plazo.

Para poder establecer el lugar en la terapéutica de la solifenacina se deberán conocer aspectos relativos al cumplimiento a largo plazo y sobre todo, compararla con la oxibutinina, que sigue siendo el antimuscarínico de elección en el tratamiento de los síntomas de la vejiga hiperactiva, y del que se dispone de mayor evidencia.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Vesicare®. Laboratorios Yamanouchi Pharma, S.A.
2. Uchida T, Krauwinkel WJ, Mulder H and Smulders RA. Food does not affect the pharmacokinetics of solifenacin, a new muscarinic receptor antagonist: results of a randomized crossover trial. *Br J Clin Pharmacol* 2004;58(1):4-7.
3. Cardozo L, Lisek M, Millard R, van Vierssenrip O, Kuzmin I, Drogendijk TE et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. *J Urol* 2004;172:1919-24.
4. Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M et al. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* 2004;93(3):303-10.

Especialidades comercializadas con solifenacina

NOMBRE REGISTRADO	PRESENTACIÓN	PRECIO
Vesicare®	5 mg 30 comp	51,61

PRINCIPIO ACTIVO	DDD	COSTE T° DÍA DDD
Solifenacina		
Vesicare® 5 mg 30 comp	5 mg	1,72
Oxibutinina		
Ditropan® 5 mg 60 comp	15 mg	0,28
Flavoxato		
Uronid® 200 mg 60 comp	800 mg	0,38
Trospio		
Uraplex® 20 mg 30 comp	40 mg*	0,53
Uraplex® 20 mg 60 comp		0,48
Tolterodina		
Detrusitol® 2 mg 56 comp	4 mg	1,56
Urotrol® 2 mg 56 comp		1,56
Detrusitol® Neo 4 mg 28 cápsulas		1,99
Urotrol Neo® 4 mg 28 cápsulas		1,99

(DDD) Dosis Diaria Definida

* La DDD no está definida. La dosis señalada corresponde a la dosis diaria recomendada.