

Entacapona (DCI)



Insuficiente experiencia clínica: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, o poco concluyente, o muestra una experiencia clínica insuficiente, que no permite establecer conclusiones.

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	
DENOMINACION	
ENTACAPONA (DCI)	
MARCA REGISTRADA (LABORATORIO)	
COMTAN® (Novartis Farmacéutica)	
GRUPO TERAPEUTICO	
N04A Antiparkinsonianos	
COSTE TRATAMIENTO / DIA	
COMTAN® 200 mg 100 comp.....	978,6 PTA

Tolterodina (DCI)



No aporta nada nuevo: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles para la situación clínica en que se propone su uso.

NUEVO PRINCIPIO ACTIVO	
DENOMINACION	
TOLTERODINA (DCI)	
MARCA REGISTRADA (LABORATORIO)	
DETRUSITOL® (Pharmacia Upjohn) UROTROL® (Almirall Prodesfarma)	
GRUPO TERAPEUTICO	
G04B Otros medicamentos urológicos	
COSTE TRATAMIENTO / DIA	
DETRUSITOL®, UROTROL® (2 mg 56 comp)..	273,53 PTA



Programa de la Consejería de Salud dirigido por la Escuela Andaluza de Salud Pública

*La **Ficha de Novedad Terapéutica**, editada por el CADIME, informa sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud. La difusión de la información disponible (seleccionada con criterios de independencia, objetividad científica y sin ánimo de lucro) tiene como objetivo fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía*



Novedad Terapéutica Especial: El nuevo medicamento supone un tratamiento eficaz para una situación clínica que no podía ser tratada adecuadamente con algún tratamiento existente.



Mejora Terapéutica Importante: La novedad representa una mejora evidente, en eficacia y/o seguridad, para una situación clínica que ya disponía de tratamiento.



Utilidad Eventual: La novedad aporta alguna mejora modesta pero real, que puede ser útil en alguna situación clínica eventual.



No aporta nada nuevo: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles para la situación clínica en que se propone su uso.



Insuficiente Experiencia Clínica: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, o poco concluyente, o muestra una experiencia clínica insuficiente, que no permite establecer conclusiones significativas.



CADIME. EASP.
Campus Universitario de Cartuja,
Telf.: 958 027 400, Fax: 958 027 505
Ap. Correos 2070, 18080 Granada
e-mail: cadime@easp.es
www.easp.es/cadime



Entacapona (DCI)



La entacapona (EC), es el segundo inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) que se comercializa en España. Está indicada, en combinación con preparados convencionales de levodopa/benserazida (L/B) o levodopa/carbidopa (L/C), para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson que presentan fluctuaciones motoras de final de dosis, que no puedan ser estabilizados con estas combinaciones (1-3). Con anterioridad, se comercializó la tolcapona (TO) (4), que fue retirada del mercado como consecuencia de su hepatotoxicidad aproximadamente un año después de su comercialización (3,5).

Al administrar la EC junto con levodopa + un inhibidor de la dopa-decarboxilasa (L/C o L/B), EC actúa incrementando los niveles plasmáticos de levodopa, mediante la inhibición reversible y selectiva de la COMT (enzima que interviene en la metabolización de levodopa) (2,6-9). EC alcanza la concentración plasmática máxima aproximadamente una hora después de su administración oral y se metaboliza en el hígado; presenta una vida media similar a la de levodopa (1-2 horas) y se excreta por la bilis (1,6,7,10).

Los inhibidores de la COMT, al elevar las concentraciones plasmáticas de levodopa, originan una estimulación dopaminérgica continua a nivel cerebral, que puede aumentar el riesgo de discinesia (1-3,6-9,11,12). Los efectos adversos descritos con EC, de carácter leve o moderado, han sido similares a los asociados a TO, destacando el dolor abdominal y la diarrea, aunque con menor frecuencia que con TO (1-3,8,11-13). También se han descrito: fatiga, aturdimiento, vértigo, anorexia, insomnio, hipotensión ortostática, síncope, náuseas, vómitos, alucinaciones (1,6,7,11,12) y una coloración amarilla/naranja de la orina, que no reviste importancia (1,2,6,8,10,12,13). Los resultados de diversos ensayos clínicos preliminares muestran que EC interfiere en menor grado que TO con las pruebas de función hepática (11,14), habiéndose descrito algunos casos de elevaciones (clínicamente significativas) de las enzimas hepáticas

(1-3,14). Conviene recordar que la TO fue retirada del mercado europeo por las manifestaciones de hepatotoxicidad (tres casos de muerte por hepatitis fulminante), junto con el riesgo de rabdomiolisis y de cuadros similares al síndrome neuroléptico maligno (3).

En diversos ensayos clínicos se ha observado una potenciación o adición de efectos cuando se utiliza la EC junto a fármacos que se metabolizan mediante la COMT: isoproterenol, epinefrina, norepinefrina, dopamina, dobutamina, metildopa, etc. Asimismo, debería evitarse su uso junto a tranilcipromina (IMAO no selectivo); si bien, con selegilina (IMAO selectivo) no se han descrito interacciones (6,7,11,12).

La terapia con EC + L/C ha mostrado prolongar la duración de la respuesta clínica a levodopa, y aumentar los periodos "on" (periodos funcionales relativamente buenos), en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada que presentan fenómenos de disipación del efecto terapéutico ("wearing-off") o de final de la dosis ("end of dose") (7,8,10). Sin embargo, los ensayos clínicos publicados han sido escasos y los resultados de los estudios de mayor duración son aún preliminares. Por el momento, no se ha comparado con otros fármacos eficaces en terapias coadyuvantes (como bromocriptina o selegilina), ni con TO (7), ni con los nuevos agonistas de la dopamina (ropinirol y pramipexol) (14). Tampoco se dispone de información sobre su eficacia en pacientes con fluctuaciones motoras graves, tales como las fluctuaciones "on-off" impredecibles y discinesias bífasicas (8). Asimismo, se desconoce si la adición de EC al tratamiento con L/C aporta alguna ventaja, en cuanto a la mejora de la sintomatología, frente a un aumento de la dosis de levodopa o de la frecuencia de administración, o frente a la utilización de preparados de levodopa de liberación retardada (7).

Conclusión: La EC ha mostrado una modesta eficacia en cuanto a prolongar la respuesta clínica al tratamiento con levodopa en pacientes con enfermedad de Parkinson que presentan fluctuaciones motoras "wearing-off", quedando aún por establecer si también podría mejorar la efectividad de la levodopa en los pacientes que no presentan fluctuaciones motoras, así como su eficacia comparativa frente a otros fármacos utilizados en la terapéutica de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

- 1- *Ficha Técnica de Comtan*®. Laboratorios Novartis Farmacéutica.
- 2- Committee for Proprietary Medicinal Products. *European Public Assessment Report (EPAR). Comtan. (INN): Entacapone* - ne. EMEA 1998; CPMP/2178/98.
- 3- *Developments in the treatment of Parkinson's disease*. Drug Ther Bull 1999; 37(5): 36-40.
- 4- *Tolcapona*. Fich Noved Ter 1998; (2).
- 5- BOT - Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos®, 1999 noviembre.
- 6- *Entacapone for Parkinson's disease*. Med Lett Drug Ther 2000; 42 (1070): 7-8.
- 7- Bainbridge J et al. *Entacapone* (Drug Evaluations). In: Gelman CR et al, editors. *Drugdex*® Information System. Vol. 103. Englewood: Micromedex Inc, 2000.
- 8- *New drugs in the treatment of Parkinson's disease*. Mer Bull 1999; 10(10): 37-40.
- 9- Nutt JG. *Catechol-O-methyltransferase inhibitors for treatment of Parkinson's disease*. Lancet 1998; 351(9111): 1221-2.
- 10- *Entacapone marketed as adjunct to levodopa-carbidopa*. Am J Health-Syst Pharm 1999; 56(23): 2376.
- 11- *Entacapone (Comtan, Novartis)*. US Pharm 2000; 25(3): 118-20.
- 12- Holm KJ et al. *Entacapone. A review of its use in Parkinson's disease*. Drugs. 1999 Jul; 58(1): 159-77
- 13- Young R. *Update on Parkinson's disease*. Am Pharm Phys 1999; 59(8): 2155-2167.
- 14- *Entacapone*. In: *Atlas R&D* Insight CD-ROM ADIS International® 2000 Apr.

Tolterodina (DCI)



Tolterodina (TO) es un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos (1), recientemente comercializado para el tratamiento de la vejiga inestable con síntomas de urgencia urinaria, polaquiuria o incontinencia urgente (2). La TO ejerce una acción inhibitoria sobre la función vesical urinaria, y, al parecer, también disminuye la contractilidad del músculo detrusor. La TO ha mostrado una acción relativamente selectiva sobre la vejiga urinaria, que podría representar ventajas frente a la oxibutinina (OX), anticolinérgico anteriormente disponible para este tratamiento (3).

Los niveles séricos máximos de TO se alcanzan entre 1 y 2,5 horas tras su administración oral (1,3), presentando una biodisponibilidad muy variable de unos individuos a otros. Se metaboliza en el hígado, con implicación del citocromo P450 (4), recomendándose disminuir la dosis normal (2mg/ 2 veces día) a la mitad en pacientes con alteraciones de la función hepática (2). La eliminación es principalmente renal, con una vida media de unas 2-3 horas (4), que puede aumentar hasta las 10 horas en individuos metabolizadores lentos (1).

En algunos ensayos clínicos controlados TO ha mostrado una reducción estadísticamente significativa en el número de micciones involuntarias (1,5,6,7,8); si bien, la significación clínica es tan modesta que supone, aproximadamente, 1 micción menos cada 24 horas (7). Algunos ensayos clínicos comparativos publicados muestran que TO (2mg 2 veces/día) tiene una eficacia y un perfil de efectos adversos similar a OX (5mg 3 veces/día) en el tratamiento de la vejiga inestable; no obstante, el número de pacientes que precisaron una disminución de la dosis o la interrupción del tratamiento como consecuencia de los efectos adversos antimuscarínicos -principalmente xerostomía (sequedad de boca)- fue significativamente menor en los pacientes tratados con TO (1,3,7-9). Cabe

señalar que en varios ensayos clínicos la eficacia de la tolterodina frente a placebo y/o oxibutinina no alcanzó significación estadística (7).

Los efectos adversos asociados al tratamiento con TO están relacionados con su actividad anticolinérgica, siendo la xerostomía el más frecuente, con una incidencia del 40%, frente al 16% con placebo y el 78% con OX; suponiendo el motivo de la interrupción en el 9% de los tratamientos con TO, frente al 32% con OX (7). Otros efectos adversos asociados a TO, han sido: dispepsia, dolor de cabeza, estreñimiento y sequedad ocular; por el momento, no se ha asociado con manifestaciones de cardiotoxicidad (7,8,9). Las alteraciones cognitivas, frecuentes entre los ancianos con incontinencia urinaria, puede empeorar con OX, no habiéndose establecido si TO ofrece ventajas o inconvenientes al respecto (9). Aunque no se han descrito interacciones clínicamente significativas con TO (1,2,3,7), éstas podrían producirse con medicamentos agonistas o antagonistas colinérgicos (2); y, posiblemente, con otros fármacos que son metabolizados o que inhiben el citocromo P450 (2,7).

El tratamiento con TO está contraindicado en pacientes con retención urinaria, glaucoma de ángulo estrecho no controlado, miastenia gravis, colitis ulcerosa, megacolon tóxico y en caso de hipersensibilidad (2,8). Aunque no se conocen sus efectos durante el embarazo y la lactancia en humanos, dado que TO ha mostrado teratogenicidad en animales, en mujeres de edad fértil debería usarse con una cobertura anticonceptiva adecuada (2,7).

Conclusión: TO es un nuevo agente antimuscarínico indicado para el tratamiento de los síntomas relacionados con la vejiga inestable que presenta un perfil de eficacia y seguridad similar a OX, medicamento disponible con anterioridad. En los ensayos clínicos, TO ha mostrado una eficacia modesta -al igual que OX- pero con una menor incidencia de xerostomía. No se ha establecido la significación clínica que puede suponer esta ventaja que, en cualquier caso, no parece justificar el coste más de cinco veces superior de TO respecto a OX.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Hills CJ et al. *Tolterodine*. Drugs 1998; 55(6): 813-22.
- 2- *Ficha técnica de Urotro*® (Laboratorio Alimírall Prodesfarm).
- 3- *Tolterodine* (Drug Evaluations). In: Gelman CR et al, editors. *Drugdex*® Information System. Vol. 103. Englewood: Micromedex Inc, 2000.
- 4- Brynne N et al. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine in man: a new drug for the treatment of urinary bladder overactivity*. Int J Clin Pharmacol Ther 1997; 35(7): 287-95.
- 5- Millard R et al. *Clinical efficacy and safety of tolterodine compared to placebo in detrusor overactivity*. J Urol 1999; 161(5): 1551-5.
- 6- Abrams P et al. *Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an overactive bladder*. Br J Urol 1998; 81(6): 801-10. (Abstract in Medline Internet Grateful Med - National Library of Medicine 1966-99: UI: 98331378) Citado de 22/02/001. Disponible en
- 7- Tolterodine. *Un anticholinergique de plus pour la vessie*. Rev Prescr 1999; 19(192): 97-101.
- 8- Guay DR. *Tolterodine, a new antimuscarinic drug for treatment of bladder overactivity*. Pharmacotherapy 1999; 19(3): 267-80.
- 9- Ruscini JM et al. *Tolterodine use for symptoms of overactive bladder*. Ann Pharmacother 1999; 33(10): 1073-82.