



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo	FESOTERODINA
Nombre Comercial y presentaciones	▲ TOVIAZ [®] (Pfizer) 4 mg 28 comp. de liberación retardada (47,64 €) 8 mg 28 comp de liberación retardada (76,23 €)
Condiciones de dispensación	Con receta médica
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de autorización	Abril 2007
Fecha de comercialización	Diciembre 2008
Fecha de evaluación	Mayo 2008

INDICACIONES TERAPÉUTICAS¹

Tratamiento de los síntomas (aumento de la frecuencia urinaria y/o de la urgencia y/o de la incontinencia de urgencia) que se pueden producir en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.

Contraindicaciones¹

- Hipersensibilidad al principio activo o al cacahuete, la soja o cualquiera de los excipientes
- Retención gástrica
- Glaucoma de ángulo estrecho no controlado
- Miastenia *gravis*
- Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh grado C)
- Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 en pacientes con insuficiencia renal o hepática de moderada a grave
- Colitis ulcerosa grave
- Megacolon tóxico

MECANISMO DE ACCIÓN^{1,2}

La fesoterodina es un antagonista competitivo de los receptores muscarínicos, que actúa deprimiendo las contracciones involuntarias del músculo detrusor.

No hay selectividad en la unión a los receptores muscarínicos, tanto para la fesoterodina y su metabolito activo como para el resto de fármacos del grupo utilizados para la misma indicación, ya que se pueden unir a los 5 subtipos de receptores (M1-M5). La no especificidad de los antimuscarínicos por los receptores de la vejiga explica su perfil de efectos adversos.

FARMACOCINÉTICA¹

La fesoterodina es un profármaco que después de su administración oral se hidroliza de forma rápida y extensa por esterases plasmáticas inespecíficas transformándose en el derivado 5-hidroximetil-tolterodina, el metabolito activo mayoritario y principal responsable de la acción farmacológica (también el metabolito activo de la tolterodina). La biodisponibilidad del metabolito activo es del 52% (el compuesto original es indetectable debido a la rápida metabolización).

La unión del metabolito en las proteínas plasmáticas es baja; aproximadamente el 50% se une a la albúmina y a la alfa-glucoproteína ácida.

La 5-hidroximetil-tolterodina se metaboliza en el hígado con la participación del CYP2D6 y del CYP3A4. Su

uso esta contraindicado junto con inhibidores potentes del CYP3A4 en pacientes con insuficiencia renal/hepática.

Vida media: 7 horas.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

En adultos, incluidos los pacientes de edad avanzada, la dosis inicial recomendada es de 4 mg una vez al día. En función de la respuesta individual, se puede aumentar hasta una dosis máxima de 8 mg una vez al día.

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

El efecto del fármaco se observa tras 2 a 8 semanas de tratamiento. Se recomienda reevaluar la eficacia en cada paciente tras 8 semanas de tratamiento.

La fesoterodina no está recomendada en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de datos de seguridad y de eficacia.

Se deberá tener especial precaución en pacientes con insuficiencia renal/hepática que tomen inhibidores del CYP 450 de forma simultánea:

		Inhibidores del CYP3A4		
		Ninguno	Moderado	Potente
Insuficiencia renal	50-80 ml/min	4 → 8 mg	4 mg	Debería evitarse
	30-50 ml/min	4 → 8 mg	4 mg	Contraindicado
	< 30 ml/min	4 mg	Debería evitarse	Contraindicado
Insuficiencia hepática	Leve	4 → 8 mg	4 mg	Debería evitarse
	Grave	4 mg	Debería evitarse	Contraindicado

EFICACIA³⁻⁵

Según las recomendaciones de la EMEA, para la investigación clínica de fármacos para el tratamiento de la incontinencia urinaria, el objetivo primario en el desarrollo de nuevos fármacos debería ser la curación o mejoría subjetiva de los síntomas para el paciente, registrada mediante escalas simples. Las medidas de síntomas (frecuencia miccional, volumen evacuado por micción, episodios de incontinencia, episodios de urgencia sin incontinencia, número de absorbentes utilizados, episodios de nicturia) permiten cuantificar cambios, pero no sirven como variables subrogadas de la percepción subjetiva del efecto. Los resultados deberían darse como razón de curación y **razón de respondedores**. La relevancia clínica de la definición específica de respondedor debería estar justificada en el protocolo del estudio. También debería incluirse en el estudio al menos una variable cuantitativa de síntomas como covariable de resultado principal: incidencia de episodios de incontinencia, de urgencia, frecuencia miccional.

No hay datos comparativos directos de la fesoterodina con otros fármacos anticolinérgicos. Los únicos datos de eficacia provienen de los estudios de referencia para la autorización, en los que fesoterodina fue comparada con placebo.

La eficacia de la fesoterodina en el tratamiento de la vejiga hiperactiva se ha evaluado en dos ensayos clínicos fase III recientemente publicados; uno de ellos llevado a cabo principalmente en Europa³ y el otro en los Estados Unidos⁴. Ambos son aleatorizados, doble ciego, de grupos paralelos, controlados con placebo y de 12 semanas de duración. Las dosis estudiadas de fesoterodina son 4 y 8 mg una vez al día; uno de ellos incluye también tolterodina 4 mg de liberación prolongada una vez al día como tratamiento activo³. El estudio no se diseñó para comparar fesoterodina con tolterodina.

Los dos estudios incluyeron pacientes de ambos sexos, ≥18 años y con historia de vejiga hiperactiva de al menos 6 meses de duración, que después de completar un diario de seguimiento de 3 días durante el periodo de preinclusión presentarían: ≥ 8 micciones diarias, ≥ 3 episodios de urgencia urinaria y ≥ 3 episodios de

incontinencia de urgencia. Además, los pacientes debían manifestar problemas moderados según la escala Likert de valoración.

La variable principal de eficacia fue el cambio en el número de micciones en 24 horas y las covariables, el cambio en el número de episodios de incontinencia de urgencia diarios y el grado de respuesta al tratamiento, todos con respecto al periodo basal. La tasa de respuesta al tratamiento se definió mediante una escala que contempla 4 posibles respuestas: 1: "gran mejoría"; 2: "mejoría". 3: "sin cambios". 4 "empeoramiento". Se consideró que hubo respuesta al tratamiento en el caso de las respuestas 1 y 2.

Las variables secundarias fueron los cambios en el volumen medio evacuado en cada micción, número de micciones diurnas y nocturnas y episodios de urgencia en 24 horas y los días continentales por semana, también con respecto al periodo basal.

En ambos estudios, en torno al 80% de los pacientes incluidos fueron mujeres con una edad media de 58 años y con un diagnóstico de vejiga hiperactiva de larga evolución (valor medio entre 8-10 años). El promedio de micciones en 24 horas era de 12-13 y el número de episodios de incontinencia de urgencia alrededor de 4.

En el estudio europeo³ se observó una disminución significativamente superior en el número de micciones en 24 horas en los grupos tratados con fesoterodina 4 y 8 mg con respecto a placebo (-1,76 y -1,88 vs -0,95 respectivamente). También tolterodina 4 mg/día disminuyó significativamente el nº de micciones/día con respecto a placebo (-1,73 vs -0,95).

El número de episodios de incontinencia de urgencia fue significativamente inferior y el porcentaje de respondedores al tratamiento significativamente superior, para los tres grupos de tratamiento en comparación con placebo, con un NNT (IC 95%) respecto a placebo de 5 (3,6-8,2), 4,3 (3,2-6,5) y 3,7 (2,9-5,1) para tolterodina, y fesoterodina 4 y 8 mg respectivamente.

En relación con las variables de eficacia secundaria, se observó una disminución significativamente superior en el número de micciones diurnas y en el número de episodios de urgencia diarios y un aumento en el volumen medio evacuado por micción, en los tres grupos de tratamiento. Con respecto al número de días continentales por semana, sólo se observó una disminución significativamente superior en las ramas de tratamiento con fesoterodina. No se encontró ninguna disminución significativa en el número de nicturias.

En el estudio americano⁴ se observó una disminución significativamente superior en el número de micciones en 24 horas en los grupos tratados con fesoterodina 4 y 8 mg diarios, con respecto al grupo placebo: -1,61; -2,09 y -1,08, respectivamente.

El número de episodios de incontinencia de urgencia fue significativamente inferior y el porcentaje de respondedores al tratamiento significativamente superior, para los dos grupos de tratamiento en comparación con placebo, con un NNT (IC 95%) respecto a placebo de 5,3 (3,7-9,4) y 3,4 (2,7-4,7) para fesoterodina 4 y 8 mg respectivamente.

En relación con las variables de eficacia secundaria se observó una disminución en el número de episodios de urgencia diarios y un aumento en el número de días continentales por semana, estadísticamente significativo en los grupos tratados con fesoterodina en comparación con placebo. En relación con el resto de variables, sólo se encontraron cambios significativos con respecto a placebo en el aumento del volumen evacuado por micción y en la reducción del número de micciones diurnas para la dosis de 8 mg. Sólo se encontraron reducciones en el número de nicturias para la dosis de 4 mg, pero al límite de la significación estadística.

El informe de autorización de la EMEA indica que la variable de respuesta al tratamiento (tasa de respondedores) sólo formó parte de las medidas de eficacia primaria en el estudio europeo, pero esta variable figura en la publicación de ambos estudios. Asimismo, también indica que los resultados de mejora en la calidad de vida forman parte de la variable de eficacia secundaria (*King's Health Questionnaire* y *International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form*) pero en cambio no salen descritos en ninguna de las dos publicaciones. Según la EMEA, a pesar de los resultados estadísticamente favorables de respuesta al tratamiento descritos en el estudio europeo, no se pueden sacar conclusiones firmes satisfactorias, ya que el beneficio en la calidad de vida en comparación con el placebo en los cuestionarios utilizados es pequeño.

Los pacientes que finalizaron los dos estudios en fase III y uno de los estudios en fase II tuvieron la opción de participar en un estudio de extensión de tres años de duración para evaluar la eficacia y la seguridad, que en estos momentos se está llevando a cabo.

En ambos ensayos clínicos, aunque las diferencias son estadísticamente significativas con respecto al placebo, la magnitud de los efectos es modesta y el significado clínico de esta mejoría no parece importante.

SEGURIDAD^{1,5}

La seguridad de la fesoterodina ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados con placebo en un total de 2.859 pacientes con síntomas de vejiga hiperactiva, de los cuales 780 recibieron placebo, 290 tolterodina y 1.789 fesoterodina (n = 782, 4 mg/24 h; n = 785, 8 mg/24 h; n = 222, 12 mg/24 h). Las dosis aprobadas de la fesoterodina para uso clínico son las de 4 y 8 mg.

Reacciones adversas⁵

Los efectos adversos típicos, con una incidencia de al menos el 2% se han descrito más en los pacientes tratados con fesoterodina 4 mg que en los tratados con placebo e incluyen: 22% sequedad de boca, 8% dolor de cabeza, 4% estreñimiento, 4% nasofaringitis, 3% infección del trato urinario, 2% dispepsia, 2% náuseas, 2% disuria y 2% dolor de espalda. El perfil de efectos adversos para la fesoterodina 8 mg es similar al que se acaba de describir, con excepción de la incidencia de sequedad de boca que es alrededor del 35% ya que se trata de un efecto adverso dosis-dependiente.

Con la fesoterodina 12 mg/24 h todos los efectos adversos que acabamos de describir son todavía más frecuentes, con la excepción de la infección del trato urinario, la nasofaringitis y el dolor de espalda.

El perfil de efectos adversos de la fesoterodina 4 mg/24 h es similar al de la tolterodina 4 mg/24 h, pero con una mayor incidencia de sequedad de boca y dolor de cabeza.

La mayoría de las reacciones adversas asociadas a la administración del fármaco se inician especialmente durante el primer mes de tratamiento, pero disminuyen a partir de ese momento. Ahora bien, la retención urinaria y el incremento de la GGT siguen un patrón de aparición diferente.

La mayoría de los efectos adversos descritos han sido de intensidad leve a moderada. Pero también se han descrito efectos adversos de intensidad severa en el 4%, 5%, 8%, 14% y 3% de los pacientes tratados con placebo, fesoterodina 4, 8 y 12 mg/24 h y tolterodina 4 mg/24 h. El efecto adverso más frecuente de intensidad severa ha sido la sequedad de boca con una incidencia < 1%, < 1%, 3%, 9% y 0% en los grupos tratados con placebo, fesoterodina 4, 8 y 12 mg/24 h y tolterodina 4 mg/24 h.

Los efectos adversos graves se han descrito en un 2% de los pacientes tratados con placebo y tolterodina 4 mg/24 h y en un 4%, 3% y 6% de los pacientes tratados con fesoterodina 4, 8 y 12 mg/24 h, respectivamente. En el grupo de la fesoterodina: IAM (n = 7), angina y dolor torácico (n = 5), bronquitis y neumonía (n = 4), dolor abdominal, prolongación intervalo QT, hernia discal, cáncer de pecho, apendicitis y colecistectomía (n = 3).

Un 5% de los pacientes (142/2.859) se retiraron de los estudios como consecuencia de un efecto adverso: 3% placebo; 5%, 6% y 12% en el grupo de la fesoterodina 4, 8 y 12 mg/24 h; 3% en el grupo de la tolterodina 4 mg/24 h.

No hay evidencia que la fesoterodina prolongue el intervalo QT tal como se desprende de los estudios en fase II y III, así como de un estudio específico realizado en voluntarios sanos. De todos modos, se han descrito alteraciones del intervalo QT como efecto adverso en algunos pacientes, especialmente con la fesoterodina a dosis de 8 mg/24 h.

En los estudios también se han descrito casos de retención urinaria, especialmente en hombres de edad avanzada. Este hecho, que se ha observado con mayor frecuencia con dosis altas de fesoterodina, no se ha descrito en ningún paciente tratado con tolterodina. En ningún caso se ha necesitado cateterización.

Finalmente, aunque la función cognitiva puede estar alterada con la administración de fármacos anticolinérgicos, la incidencia de este efecto adverso en los estudios ha sido baja y no diferente del placebo. En

cualquier caso, es importante su seguimiento cuando se inicie un tratamiento, dado que la prevalencia de vejiga hiperactiva es más elevada en pacientes de edad avanzada.

Precauciones¹

Antes de iniciar el tratamiento hay que descartar las causas orgánicas de vejiga hiperactiva. No se ha establecido su seguridad y eficacia en pacientes con hiperactividad del detrusor de causa orgánica.

- Obstrucción significativa del trato urinario inferior, con riesgo de retención urinaria
- Trastornos obstructivos gastrointestinales
- Reflujo gastroesofágico
- Tratamiento concomitante con medicamentos que pueden producir/empeorar una esofagitis (bisfosfonatos orales)
- Disminución de la motilidad gastrointestinal
- Neuropatía autónoma
- Glaucoma de ángulo estrecho controlado
- Insuficiencia hepática o renal
- Pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT y enfermedades cardiacas relevantes preexistentes
- Precaución en pacientes con intolerancia a la lactosa.

Utilización en grupos especiales^{1,5}

- **Embarazo:** no hay datos clínicos suficientes sobre la administración en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad reproductiva en animales muestran una baja embriotoxicidad. Se desconoce el riesgo potencial para los humanos, y por ello no se recomienda su administración.
- **Lactancia:** se desconoce si se excreta a la leche materna; por este motivo, no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con fesoterodina.
- **Edad avanzada:** la incidencia de estreñimiento, infecciones del trato urinario y vértigo se ha descrito de forma más frecuente en ancianos. Cabe vigilar de forma especial la incidencia de retención urinaria, así como de alteraciones en la función cognitiva.

Interacciones^{1,5}

- Con otros anticolinérgicos (amantadina, antidepresivos tricíclicos y algunos neurolépticos), ya que se puede potenciar el efecto terapéutico e incrementar las reacciones adversas.
- **A pesar de que el desarrollo de la fesoterodina (metabolismo por esterasas plásmaticas) tenía por objeto evitar las interacciones a nivel del CYP 450, hay que tener en cuenta lo siguiente:**
 - El uso concomitante de inhibidores potentes/moderados del CYP3A4 (potentes, p. ej. claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, telitromicina, nelfinavir, ritonavir; moderados: amprenavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, verapamil, zumo de pomelo) se puede traducir en una incidencia más elevada de algunos efectos adversos, especialmente de boca seca, estreñimiento y garganta seca. Se recomienda restringir la dosis máxima de fesoterodina a 4 mg en caso de uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4. También puede ser necesario reducir la dosis con la administración conjunta de inhibidores del CYP2D6 (ISRS).
 - No se recomienda la administración conjunta con inductores del CYP3A4 (carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, hierba de San Juan), ya que pueden producir niveles subterapéuticos de fesoterodina.

LUGAR EN TERAPÉUTICA

El síndrome de vejiga hiperactiva es una enfermedad crónica definida por la Sociedad Internacional de Continencia como aquella que incluye los síntomas de urgencia con o sin incontinencia, habitualmente acompañada de frecuencia miccional y nicturia.

La causa de los síntomas es la contracción involuntaria del músculo detrusor de la vejiga y, por este motivo, los fármacos anticolinérgicos son la opción terapéutica en los pacientes que no mejoran después de incidir en medidas higienico-dietéticas (limitación del consumo de cafeína, reducción de la ingesta de líquidos y pérdida de peso) y de readiestramiento vesical.

La eficacia de los anticolinérgicos es muy modesta (alta respuesta a placebo en los estudios) y los ensayos comparativos han demostrado que oxibutinina, tolterodina y trospio tienen una eficacia similar⁷.

En cuanto a los efectos adversos anticolinérgicos (sequedad bucal, visión borrosa, estreñimiento...), son más frecuentes con oxibutinina de liberación normal (la única disponible en España). Las preparaciones de liberación controlada se asocian a una menor incidencia y gravedad de efectos adversos. Tolterodina presenta como desventajas un mayor riesgo de interacciones y un coste muy superior. Solifenacina no ha demostrado aportar ventajas respecto al resto de anticolinérgicos.

La fesoterodina actúa funcionalmente como un profármaco, compartiendo el mismo metabolito activo que la tolterodina. No parece presentar un riesgo inferior de interacciones que ésta. No parece aportar ninguna ventaja ni en términos de eficacia ni de seguridad con respecto a los fármacos considerados de elección.

RESUMEN DEL ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: oxibutinina y tolterodina

No hay comparaciones directas con ningún anticolinérgico.

1. Eficacia (comparación indirecta)

No hay ensayos clínicos comparativos con los fármacos de referencia. El estudio de Chapple et al., que incluía una rama en tratamiento con tolterodina 4 mg/24 h de liberación modificada, es el único dato comparativo que tenemos con un fármaco activo, pero el estudio no tenía como objetivo detectar diferencias entre los dos fármacos; en cualquier caso, no parece que se observen. Además, el metabolito activo de la fesoterodina, al cual se debe su eficacia, es el mismo que el de la tolterodina y por tanto, corroboraría el que no se esperaran diferencias de eficacia entre ambos principios activos administrados a dosis equipotentes.

La vejiga hiperactiva es una enfermedad crónica y, teniendo en cuenta que los fármacos anticolinérgicos no son curativos, es probable que se necesite su uso continuado si se quieren obtener beneficios. La corta duración de los estudios, 12 semanas, proporciona poca información sobre los efectos a largo plazo y sobre la aceptabilidad de los pacientes.

La reducción de la nicturia, así como del uso de pañales, tendrían que ser variables de mejora de la calidad de vida de los pacientes que no quedan demostradas en los estudios.

El análisis comparativo indirecto de la eficacia con los principios activos de referencia nos permite concluir que la fesoterodina no parece aportar ninguna ventaja.

Conclusión: SIMILAR

2. Seguridad

La fesoterodina presenta un perfil clínico de seguridad compatible con el mecanismo de acción antimuscarínico, con la sequedad de boca y el estreñimiento como efectos adversos más frecuentes, especialmente el primero.

El perfil de efectos adversos de la fesoterodina 4 mg/24 h es similar al de la tolterodina 4 mg/24 h, pero con una mayor incidencia de sequedad de boca y dolor de cabeza.

No hay datos comparativos con la oxibutinina de liberación normal.

El uso de los anticolinérgicos en general está limitado por los efectos adversos. Es especialmente sensible la población de edad avanzada, que en definitiva es la que tiene más probabilidad de sufrir el síndrome de vejiga hiperactiva.

Conclusión: INFERIOR (respecto a tolterodina) y NO CONCLUYENTE (oxibutinina)

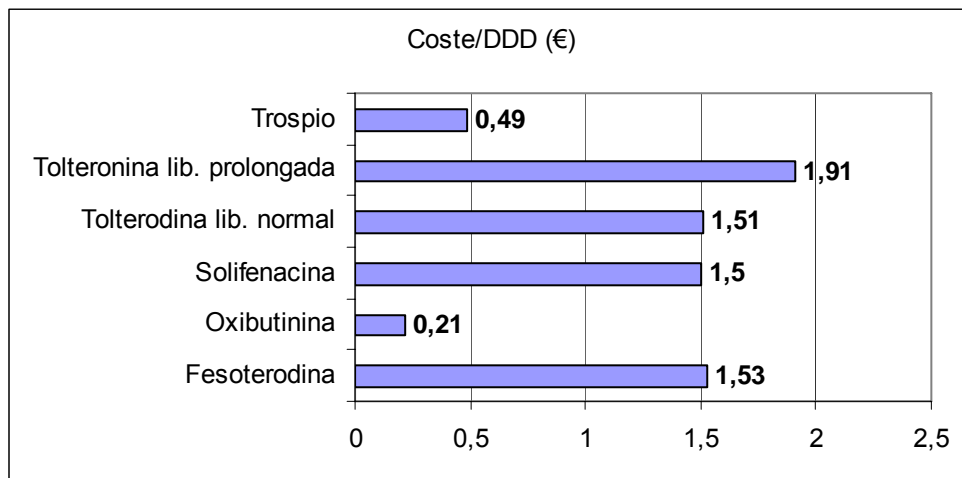
3. Pauta

La dosis recomendada para la fesoterodina es de 4 mg/24 h. La dosis recomendada para la tolterodina es de 2 mg/12 h o 4 mg/24 h para la formulación de liberación modificada. La dosis recomendada para la oxibutinina es de 5 mg/12 h, pero se puede administrar cada 24 h si la incontinencia se manifiesta en un momento puntual del día, o cada 8 h cuando hace falta una dosis diaria igual o superior a 15 mg.

Conclusión: SIMILAR o SUPERIOR (tolterodina y oxibutinina)

4. Coste

Conclusión: Más caro que oxibutinina; similar a tolterodina



CONCLUSIONES

Fesoterodina es un antagonista de los receptores muscarínicos indicado para el 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.

En los dos ensayos clínicos publicados, fesoterodina se mostró estadísticamente superior a placebo en cuanto a disminución de la frecuencia miccional en 24 horas (en torno a una micción menos, partiendo de una situación basal de 12 micciones/24 h). La magnitud de este efecto es modesta y el significado clínico de la mejoría no parece importante.

La comparación con otros tratamientos se limita a uno de los ensayos anteriores frente a placebo que incluye tolterodina como control activo; sin embargo, este ensayo no fue diseñado para detectar diferencias entre fesoterodina y tolterodina.

El perfil de efectos adversos de la fesoterodina 4 mg/24 h (dosis baja) es similar al de la tolterodina 4 mg/24 h, pero con una mayor incidencia de sequedad de boca y dolor de cabeza.

La fesoterodina actúa funcionalmente como un profármaco, compartiendo el mismo metabolito activo que la tolterodina. No parece presentar un riesgo inferior de interacciones que ésta.

Por el momento, fesoterodina no ha demostrado aportar ventajas respecto a otros anticolinérgicos en cuanto a eficacia, seguridad y pauta de administración.

FRASE RESUMEN: “Continuar utilizando otros anticolinérgicos en incontinencia urinaria de urgencia, ya que fesoterodina no aporta ventajas en cuanto a eficacia, seguridad ni pauta de administración.”

CALIFICACIÓN: NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ¿?

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, País Vasco, Cataluña, Aragón y Navarra.

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

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- 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; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porrás Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Toviaz®. Laboratorio Pfizer. 2007. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/toviaz/H-723-PI-es.pdf>. [Accedido el 25/04/2008]
2. UK Medicines Information Service. NHS. Antimuscarinic drugs for overactive bladder syndrome in adults. January 2008.
3. Chapple C et al. Clinical efficacy, safety, and tolerability of once-daily fesoterodine in subjects with overactive bladder. Eur Urol 2007 oct; 52 (4): 1204-12.
4. Nitti VW et al. Efficacy,safety and tolerability of fesoterodine for overactive bladder. J Urol 2007 dec; 178 (6): 2488-94.
5. European Public Assessment Report (EPAR). Toviaz®. Scientific Discussion. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/toviaz/H-723-en6.pdf>. [Accedido el 25/04/2008].
6. Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the treatment of urinary incontinence. Disponible en <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/001801en.pdf> [Accedido el 25/04/2008].
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of urinary incontinence in primary care. No 79. December 2004. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/SIGN79.pdf> [Accedido el 10/05/08].

Referencia (autor, publicación)	Tipo de estudio objetivo	Población estudiada (criterios inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escala Jadad)
Nitti VW et al. J.Urol 2007; 176(6): 2488-2494 Ref. nº. 4 Estudio patrocinado por Pfizer	EC, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo <u>Objetivo:</u> eficacia, seguridad y tolerabilidad de fesoterodina (F) frente a placebo (P)	836 pacientes fueron aleatorizados, de los cuales se trataron 832. F 4 mg/24 h (n = 283) F 8 mg/24 h (n = 279) P (n = 274) <u>Duración:</u> 12 semanas Prealeatorización con placebo, 2 semanas antes de la aleatorización. <u>Criterios de inclusión:</u> pacientes \geq 18 años con vejiga hiperactiva sintomática durante \geq 6 meses. Frecuencia urinaria \geq 8 micciones/24 h y al menos 6 episodios de urgencia urinaria o 3 episodios de incontinencia de urgencia/día. <u>Criterios de exclusión:</u> enfermedades del tracto urinario inferior, prolapso pélvico grado III o superior, obstrucción urinaria previa clínicamente relevante, volumen residual postmiccional $>$ 100 ml, poliuria ($>$ 3 l/24 h), infección urinaria sintomática o recurrente, tratamiento habitual con anticolinérgicos, hiperactividad de causa neurogénica, arritmia clínicamente relevante, angina inestable, intervalo QT $>$ 500 msg, electroestimulación de la vejiga en las 4 semanas anteriores o en el momento de la inclusión.	<u>Variable eficacia primaria</u> Variación del número de micciones en 24 h (Valor basal medio: 12,4) Variación en el promedio de episodios de incontinencia de urgencia/24 h (Valor basal medio: 3,8) Respuesta al tratamiento (1 = gran mejoría y 2 = mejoría, que se agruparon en "sí"; 3 = ningún cambio y 4 = empeoramiento, que se agruparon en "no"). <u>Variable eficacia secundaria</u> Variación en el volumen medio evacuado por micción (ml) (Valor basal medio: 156 ml) Variación en el número de micciones diurnas/24 h (Valor basal medio: 10,3) Variación en el número de nicturias/24 h (Valor basal medio: 2) Variación episodios de urgencia/24 h (Valor basal medio: 11,8) Variación días continente/semana (Valor basal medio: 0,7) Seguridad Abandonos Abandonos por reacciones adversas Sequedad de boca Estreñimiento	Placebo: -1,08 F4: -1,61 (p = 0,032) F8: -2,09 (p < 0,001) Placebo: -0,96 F4: -1,65 (p = 0,003) F8: -2,28 (p < 0,001) Placebo: 45% si F4: 64% si (p < 0,001) F8: 74% si (p < 0,001) F4: NNT: 5.3 (3.7-9.4) F8: NNT: 3.4 (2.7-4.7) Placebo: 8,38 F4: 16,5 (p = 0,150) F8: 33,6 (p < 0,001) Placebo: -0,69 F4: -1,04 (p = 0,107) F8: -1,54 (p < 0,001) Placebo: -0,39 F4: -0,58 (p = 0,042) F8: -0,55 (p = 0,09) Placebo: -0,79 F4: -1,91 (p < 0,001) F8: -2,30 (p < 0,001) Placebo: 1,31 F4: 2,33 (p < 0,001) F8: 2,8 (p < 0,001) P: 15,01 % F4: 20,06% F8: 20,1% P: 4 %; F4: 6%; F8: 9% P: 7 %; F4: 16%; F8: 36% P: 3 %; F4: 5%; F8: 8%	Abandonos: 19% Por efectos adversos: sequedad de boca: 1% (F4) y 1,8% (F8); estreñimiento: $<$ 1% (F8) <u>Efectos adversos:</u> 19 personas presentaron retención urinaria. Ninguna precisó cateterización Duración del estudio: Se considera insuficiente, para tratarse de una enfermedad crónica en la que los anticolinérgicos no son curativos y es probable que se necesiten de forma continua No se presentan datos de percepción de mejoría por parte del paciente ni de la calidad de vida (aunque en el informe de EMEA hay información al respecto)	Doble ciego: 1 Aleatorización: 1 Pérdidas: 0 Ciego adecuado: 1 Aleatorización adecuada: 0 Total : 3

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI

Referencia (autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios inclusión/exclusión)	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto / valores p / intervalos de confianza)	Comentarios	Calidad estudio (escalera Jadad)
<p>Chapple C et al. Eur Urol 2007; 52(4): 1204-12 Ref. nº. 3</p> <p>Estudio patrocinado por Pfizer</p>	<p>EC, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con una rama de tratamiento activo</p> <p><u>Objetivo:</u> eficacia, seguridad y tolerabilidad de fesoterodina (F) frente a placebo.</p>	<p>1.135 pacientes fueron aleatorizados, de los cuales se trataron 1.132.</p> <p>F 4 mg/día (n = 272) F 8 mg/día (n = 288) T 4 mg/día (n = 290) P (n = 285)</p> <p><u>Duración:</u> 12 semanas</p> <p>Prealeatorización con placebo, 2 semanas antes de la aleatorización.</p> <p><u>Criterios de inclusión:</u> pacientes ≥ 18 años con vejiga hiperactiva sintomática durante ≥ 6 meses. ≥ 8 micciones/día y al menos 6 episodios de urgencia urinaria o 3 episodios de incontinencia de urgencia/día.</p> <p><u>Criterios de exclusión:</u> enfermedades del tracto urinario inferior, prolapso pélvico grado III o superior, obstrucción urinaria previa clínicamente relevante, volumen residual postmiccional > 100 ml, poliuria (>3 l/día), infección urinaria sintomática o recurrente, tratamiento habitual con anticolinérgicos, hiperactividad de causa neurogénica, arritmia, angina inestable, intervalo QT > 500 msg, electroestimulación de la vejiga</p>	<p><u>Variable primaria de eficacia</u></p> <p>Variación del número de micciones/día (Valor basal medio: 11,75)</p> <p>Variación en el promedio de episodios de incontinencia de urgencia/día (Valor basal: 3,75)</p> <p>Respuesta al tratamiento (1 = gran mejoría y 2 = mejoría, que se agruparon en "sí"; 3 = ningún cambio y 4 = empeoramiento, que se agruparon en "no").</p> <hr/> <p><u>Seguridad</u></p> <p>Abandonos</p> <p>Abandonos por reacciones adversas</p> <p>Sequedad de boca</p> <p>Estreñimiento</p>	<p>Placebo: -0,95 T4: -1,73 (p < 0,001) F4: -1,76 (p < 0,001) F8: -1,88 (p < 0,001)</p> <p>Placebo: -1,14 T4: - 1,74 (p = 0,008) F4: -1,95 (p = 0,001) F8: -2,22 (p < 0,001)</p> <p>Placebo: 53% si T4: 72% si (p < 0,001) F4: 75% si (p < 0,001) F8: 79% si (p < 0,001)</p> <p>T4: NNT: 5 (3.6-8.2) F4: NNT: 4.3 (3.2-6.5) F8: NNT: 3.7 (2.9-5.1)</p> <hr/> <p>P: 1,6 % T4: 12,75% F4: 15,01% F8: 12,5%</p> <p>P: 2 % T4: 3% F4: 3% F8: 5%</p> <p>P: 7,1% T4: 16,9% F4: 21,7% F8: 33,8%</p> <p>P: 1,4% T4: 2,8% F4: 3,3% F8: 4,5%</p>	<p>Abandonos: 13%</p> <p>Por efectos adversos: retención urinaria: < 1% (F4) y 1% (F8); sequedad de boca: < 1% (T4) y < 1% (F8); sequedad inespecífica de la mucosidad: < 1% (F8)</p> <p><u>Efectos adversos:</u> Ningún paciente precisó sondaje por retención urinaria pero no especifican el número de pacientes que la presentaron</p> <p><u>Duración de el estudio</u> Se considera insuficiente, para tratarse de una enfermedad crónica en la que los anticolinérgicos no son curativos y es probable que se necesiten de forma continua</p> <p>No se presentan datos de percepción de mejoría por parte del paciente ni de la calidad de vida (aunque en el informe de EMEA hay información al respecto)</p>	<p>Doble ciego: 1 Aleatorización: 1 Pérdidas: 0 Ciego adecuado: 1 Aleatorización adecuada: 0</p> <p>Total: 3</p>