

**COMITÉ DE EVALUACIÓN  
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN**

**INFORME DE EVALUACIÓN**

Principio activo	<b>FESOTERODINA</b>
Nombre comercial y presentaciones	▲ TOVIAZ® (Pfizer) 4 mg 28 comprimidos de liberación prolongada (47,64 €) 8 mg 28 comprimidos de liberación prolongada (76,23 €)
Grupo terapéutico	G04BD: Antiespasmódicos urinarios
Condiciones de dispensación	Con receta médica.
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de comercialización	Diciembre 2008
Fecha de evaluación	Mayo 2008

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

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.

**MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>**

La fesoterodina es un antagonista competitivo específico 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.

**FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>**

La fesoterodina es un profármaco que después de su administración oral se hidroliza de forma rápida y extensa por esterasas plasmáticas inespecíficas transformándose en el derivado 5-hidroximetil-tolterodina, el metabolito activo mayoritario y principal responsable de la acción farmacológica. La biodisponibilidad del metabolito activo es del 52%.

La unión del metabolito a las proteínas plasmáticas es baja; aproximadamente el 50% se une a la albúmina y a la alfa-1 glucoproteína ácida.

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

El metabolismo hepático y la excreción renal son los principales mecanismos de eliminación del fármaco. La vida media terminal del metabolito activo después de la administración oral es de aproximadamente 7 horas.

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

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 la dosis diaria hasta 8 mg, siendo ésta la dosis diaria máxima. Los comprimidos se deben tragar enteros con la ayuda de un poco de líquido. Se puede 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.

## EFICACIA CLÍNICA

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

La eficacia de la fesoterodina en el tratamiento de la vejiga hiperactiva se ha evaluado en dos ensayos clínicos fase III de diseño similar; uno de ellos llevado a cabo principalmente en Europa<sup>3</sup> y el otro en los Estados Unidos<sup>4</sup>. 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<sup>3</sup> 4 mg de liberación prolongada una vez al día como tratamiento activo.

Los dos estudios incluyeron pacientes de ambos sexos,  $\geq 18$  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 presentaron:  $\geq 8$  micciones diarias,  $\geq 3$  episodios de urgencia urinaria y  $\geq 3$  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. Las variables de eficacia secundaria 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 continentes 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 europeo se observó una disminución significativamente superior en el número de micciones en 24 horas en los grupos tratados con fesoterodina 4 y 8 mg y tolterodina 4 mg diarios, con respecto al grupo placebo: -1,76; -1,88; -1,73 enfrente de -0,95, respectivamente.

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.

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 continentes 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 americano 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.

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 continentes 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.

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

## SEGURIDAD<sup>1</sup>

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 adversas<sup>1</sup>

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 colecistitis (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, aunque es compatible con el mecanismo de acción del fármaco 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.

## • Contraindicaciones<sup>1</sup>

- Hipersensibilidad al principio activo o al cacahuete, la soja o cualquiera de los excipientes
- Retención urinaria
- 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

## • Precauciones<sup>1</sup>

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 (bifosfonatos orales)
  - Disminución de la motilidad gastrointestinal
  - Neuropatía autónoma
  - Glaucoma de ángulo estrecho controlado
  - Insuficiencia hepática o renal
  - Pacientes con riesgo de prolongación del QT y enfermedades cardíacas relevantes preexistentes
- **Utilización en grupos especiales<sup>1,5</sup>**
    - **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.
    - **Ancianos:** la incidencia de estreñimiento, infecciones del trato urinario y vértigo se ha descrito de forma más frecuente en gente de edad avanzada. Cabe vigilar de forma especial la incidencia de retención urinaria, así como de alteraciones en la función cognitiva.
  - **Interacciones<sup>1,5</sup>**
    - Con otros fármacos que presenten propiedades anticolinérgicas (amantadina, antidepresivos tricíclicos y algunos neurolépticos), ya que se puede potenciar el efecto terapéutico e incrementar las reacciones adversas.
    - El uso concomitante de inhibidores potentes/moderados del CYP3A4 (potentes: claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, telitromicina, nefazodona, 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 sequedad de garganta. Se recomienda restringir la dosis máxima de fesoterodina a 4 mg. Hay que seguir la misma recomendación 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.

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármaco comparador:** No hay ensayos clínicos comparativos con los fármacos de referencia. Los comparadores serían oxibutinina y/o tolterodina.

### **Eficacia: SIMILAR.**

El estudio de Chapple et al., que incluía una rama en tratamiento con tolterodina 4mg/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.

### **Seguridad: INFERIOR (tolterodina) Y NO CONCLUYENTE (oxibutinina).**

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.

**Pauta: SIMILAR O SUPERIOR (tolterodina y oxibutinina).**

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.

**Coste: SUPERIOR (oxibutinina Y SIMILAR (tolterodina)**

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	DDD (mg)	Coste diario (€)
Fesoterodina	TOVIAZ® 4 mg 28 comp. liberación prolongada	47,64 €	4 mg	1,70
	TOVIAZ® 8 mg 28 comp. liberación prolongada	76,23 €		
Tolterodina	DETRUSITOL® 2 mg 56 comp. recubiertos	42,29 €	4 mg	1,70
	DETRUSITOL NEO® 2 mg 28 cáps. lib. prolongada	29,79 €		
	DETRUSITOL NEO® 4 mg 28 cáps. lib. Prolongada	47,64 €		
	UROTROL® 2 mg 56 comp. recubiertos	42,29 €		
	UROTROL NEO® 2 mg 28 cáps. lib. prolongada	29,79 €		
	UROTROL NEO® 4 mg 28 cáps. lib. Prolongada	47,64 €		
Oxibutinina	DITROPAN 5 mg 60 comprimidos	4,40 €	15 mg	0,21
	DRESPLAN 5 mg 60 comprimidos	4,15 €		

Fuente: Nomenclátor Digitalis. Instituto de Gestión Sanitaria. Mayo 2008

**LUGAR EN TERAPÉUTICA**

El síndrome de vejiga hiperactiva es una enfermedad crónica definida por la Sociedad Internacional de Continencia como aquélla 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 administración de los anticolinérgicos está limitada por la incidencia de efectos adversos, especialmente sequedad de boca y estreñimiento. La oxibutinina es el fármaco de referencia, pero un porcentaje elevado de pacientes tiene que suspender el tratamiento por los efectos antimuscarínicos (sequedad de boca, estreñimiento, somnolencia y visión borrosa). Con el fin de minimizar la incidencia de efectos adversos, la guía del NICE recomienda iniciar el tratamiento con oxibutinina 2,5 mg/12 h.

En aquellos pacientes intolerantes a la oxibutinina, la tolterodina es la alternativa farmacológica que, a pesar de no ser más eficaz, está asociada a una reducción en la incidencia de sequedad de boca y un menor número de discontinuaciones de tratamiento.

La fesoterodina no parece aportar ninguna ventaja ni en términos de eficacia ni de seguridad con respecto a los fármacos considerados de elección.

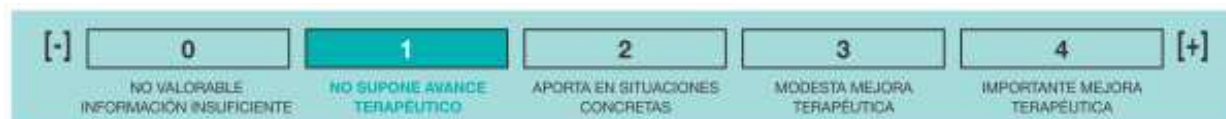
**CONCLUSIONES**

- Fesoterodina es un fármaco para el tratamiento de los síntomas que se pueden producir en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva.
- El metabolito activo de la fesoterodina, al cual se debe su eficacia, es el mismo que el de la tolterodina y por tanto, cabe esperar una eficacia similar entre ambos principios activos administrados a dosis equipotentes.
- No existen datos comparativos de fesoterodina con otros fármacos anticolinérgicos. Los únicos datos de eficacia provienen de los estudios de referencia para la autorización, comparativos con placebo.

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

**FRASE RESUMEN: “Continuar utilizando otros anticolinérgicos con mayor experiencia de uso en el tratamiento de vejiga hiperactiva, ya que fesoterodina no ha demostrado ninguna ventaja ni en términos de eficacia ni de seguridad sobre éstos”**

**CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”.**



*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, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.*

*La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.*

*Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia .*

#### COMITÉ DE REDACCIÓN

Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M<sup>a</sup> José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Cristina Carcas, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. Gonzalo Casañal, Médi Farmacéutica AP, Sector co EAP, Sector Calatayud. M<sup>a</sup> Concepción Celaya, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. Daniel Escribano, Médico EAP, Sector Huesca. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Area, Medicina Interna. Hospital Clinico Lozano Blesa. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Julián Gómez, Facultativo Especialista de Area, Medicina Interna. Hospital Miguel Server. María Juyol, Facultativo Especialista de Area, Medicina Interna. Hospital Obispo Polanco. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M<sup>a</sup> Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M<sup>a</sup> Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Calatayud. M<sup>a</sup> Ángeles Roca, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Javier Valdepérez, Médico EAP. Sector Zaragoza I.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Toviaz<sup>®</sup>. Laboratorio Pfizer. 2007.
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<sup>®</sup>. Scientific Discussion. Disponible en <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/toviaz/H-723-en6.pdf>
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>

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 (escala Jadad)
Nitti VW et al. J.Urol 2007; 176(6): 2488- 2494 Ref. nº. 4  Diversos autores declaran intereses con 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 ≥ 18 años con vejiga hiperactiva sintomática durante ≥ 6 meses. Frecuencia urinaria ≥ 8 micciones/24 h y al menos 6 episodios de urgencia urinaria o 3 episodios de incontinencia de urgencia durante 3 días. Indicar problemas moderados según escala de Likert.  Se aprobaron 2 enmiendas relevantes al protocolo: para garantizar el 80% de pacientes con incontinencia de urgencia preespecificada, todos los pacientes debían presentar ≥ 3 episodios de incontinencia de urgencia; los 6 episodios urgentes pasaron a ser 3.  <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)  <u>Seguridad</u> Abandonos Abandonos por reacciones adversas Reacciones adversas globales 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)  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)  Valores para P, F4 y F8  15,01;20,6 y 20,1% 4 ; 6 y 9% 55 ; 61 y 69% 7 ;16 y 36% 3 ; 5 y 8%	<u>Abandonos:</u> Por efectos adversos, violación del protocolo y ruptura del consentimiento  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  <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  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

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)
Chapple C et al. Eur Urol 2007; 52(4): 1204-12 Ref. nº. 3	EC, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con una rama de tratamiento activo  <u>Objetivo:</u> eficacia, seguridad y tolerabilidad de fesoterodina (F) frente a placebo (P) y tolterodina de liberación prolongada (T)	1.135 pacientes fueron aleatorizados, de los cuales se trataron 1.132.  F 4 mg/24 h (n = 272) F 8 mg/24 h (n = 288) T 4 mg/24 h (n = 290) P (n = 274) <u>Duración:</u> 12 semanas Prealeatorización con placebo, 2 semanas antes de la aleatorización.  <u>Criterios de inclusión:</u> pacientes ≥ 18 años con vejiga hiperactiva sintomática durante ≥ 6 meses. Frecuencia urinaria ≥ 8 micciones/24 h y al menos 6 episodios de urgencia urinaria o 3 episodios de incontinencia de urgencia durante 3 días.  Indicar problemas moderados según escala de Likert.  Se aprobaron 2 enmiendas relevantes al protocolo: para garantizar el 80% de pacientes con incontinencia de urgencia preespecificada, todos los pacientes debían presentar ≥ 3 episodios de incontinencia de urgencia; los 6 episodios de urgencia pasaron a ser 3.  <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: 11,75)  Variación en el promedio de episodios de incontinencia de urgencia/24 h (Valor basal: 3,75)  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: 154,6 ml)  Variación en el número de micciones diurnas/24 h (Valor basal: 9,8)  Variación en el número de nicturias/24 h (Valor basal: 1,9)  Variación episodios de urgencia/24 h (Valor basal: 11,2)  Variación días continente/semana (Valor basal: 0,7)  <u>Seguridad</u> Abandonos Abandonos por reacciones adversas Reacciones adversas globales Sequedad de boca Estreñimiento	Placebo : -0,95 T4 : -1,73 (p < 0,001) F4 : -1,76 (p < 0,001) F8 : -1,88 (p < 0,001)  Placebo : -1,14 T4 : -1,74 (p = 0,008) F4 : -1,95 (p = 0,001) F8 : -2,22 (p < 0,001)  Placebo : 53% si T4 : 72% si (p < 0,001) F4 : 75% si (p < 0,001) F8 : 79% si (p < 0,001)  Placebo : 9,37 T4 : 23,64 (p = 0,002) F4 : 27,72 (p < 0,001) F8 : 33,62 (p < 0,001)  Placebo : -0,60 T4 : -1,35 (p < 0,001) F4 : -1,37 (p < 0,001) F8 : -1,48 (p < 0,001)  Placebo : -0,32 T4 : -0,4 (p = 0,336) F4 : -0,39 (p = 0,394) F8 : -0,39 (p = 0,418)  Placebo : -1,07 T4 : -2,03 (p < 0,001) F4 : -1,88 (p = 0,003) F8 : -2,36 (p < 0,001) Placebo : 2,07 T4 : 2,48 (p = 0,139) F4 : 2,84 (p = 0,007) F8 : 3,32 (p < 0,001)  Valores para P,T4, F4 y F8 11,6 ; 12,75 ; 15,01 y 12,5% 2 ; 3 ; 3 y 5% 38 ; 50 ; 50 y 58% 7,1 ; 16,9 ; 21,7 y 33,8% 1,4 ; 2,8 ; 3,3 y 4,5%	<u>Abandonos:</u> Por efectos adversos, violación del protocolo y ruptura del consentimiento  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)  <u>Efectos adversos:</u> Ningún paciente precisó cateterización por retención urinaria pero no especifican el número de pacientes que la presentaron  <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 continuamente  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) Según el informe de la EMEA, a pesar de los resultados estadísticamente significativos, 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. Estudio patrocinado por Pfizer.	Doble ciego: 1 Aleatorización: 1 Pérdidas: 0 Ciego adecuado: 1 Aleatorización adecuada: 0  Total: 3



