

Informe estàndard

Fesoterodina

| | |
|--|--|
| Nom comercial: Toviaz [®] Composició: Fesoterodina 4 mg i 8 mg comprimits Procediment d'autorització: Centralitzat. Abril de 2007 | Laboratori: Pfizer Fàrmacs comparadors: Oxibutinina, tolterodina Data d'avaluació: Desembre 2008 |
| Qualificació del CANM:* No suposa un avenç terapèutic | La novetat no aporta avantatges front altres medicaments ja disponibles en la indicació per a la que ha estat autoritzada. |

* Possibles qualificacions: important millora terapèutica; modesta millora terapèutica; aporta en situacions concretes; no suposa un avenç terapèutic; no valorable: informació insuficient

RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT**1. Indicacions aprovades¹:**

Tractament dels símptomes (augment de la freqüència urinària i/o de la urgència i/o de la incontinència d'urgència) que es poden produir en pacients amb síndrome de bufeta hiperactiva.

2. Mecanisme d'acció^{1,2}:

La fesoterodina és un antagonista competitiu específic dels receptors muscarínics que actua deprimint les contraccions involuntàries del múscul detrusor.

Els receptors muscarínics M3 també els trobem presents al tracte gastrointestinal, a les glàndules salivars, als conductes lacrimals i al sistema nerviós central. La no especificitat dels antimuscarínics pels receptors de la bufeta, explica el seu perfil d'efectes adversos.

3. Dades farmacocinètiques¹:

La fesoterodina és un profàrmac, que després de l'administració oral s'hidrolitza de forma ràpida i extensa per esterases plasmàtiques inespecífiques transformant-se en el derivat 5-hidroximetil-tolterodina, el metabòlit actiu majoritari i principal responsable de l'acció farmacològica. La biodisponibilitat del metabòlit actiu és del 52%.

La unió del metabòlit a les proteïnes plasmàtiques és baixa; aproximadament el 50% s'uneix a l'albumina i a l'alfa-glucoproteïna alfa.

La 5-hidroximetil-tolterodina es metabolitza en el fetge amb la participació del CYP2D6 i del CYP3A4.

El metabolisme hepàtic i l'excreció renal són els principals mecanismes d'eliminació del fàrmac. La vida mitja terminal del metabòlit actiu després de l'administració oral és d'aproximadament 7 hores.

4. Posologia i forma de administració¹:

En adults, inclosos els pacients d'edat avançada, la dosi inicial recomanada és de 4 mg un cop al dia. En funció de la resposta individual, es pot augmentar la dosi fins a 8 mg un cop al dia. La dosi diària màxima és de 8 mg.

Els comprimits s'han d'empassar sencers amb l'ajuda d'una mica de líquid. Es pot prendre amb o sense aliments.

La fesoterodina no està recomanada en nens i adolescents menors de 18 anys degut a la manca de dades de seguretat i d'eficàcia.

5. Dades d'eficàcia^{3,4,5}:

No hi ha dades comparatives de la fesoterodina amb altres fàrmacs anticolinèrgics. Les úniques dades d'eficàcia provenen dels estudis pivotals per a l'autorització comparatius amb placebo.

L'eficàcia de la fesoterodina en el tractament de la bufeta hiperactiva s'ha avaluat en dos assaigs clínics fase III de disseny similar i recentment publicats; un d'ells realitzat a Europa³ i l'altre als Estats Units⁴. Ambdós són randomitzats, doble cec, de grups paralels, controlats amb placebo i de 12 setmanes de durada. Les dosis estudiades de fesoterodina són 4 i 8 mg un cop al dia; un d'ells inclou també tolterodina 4 mg d'alliberació perllongada un cop al dia com a tractament actiu.

Els dos estudis van incloure pacients d'ambdós sexes, ≥ 18 anys i amb història de bufeta hiperactiva d'almenys 6 mesos de durada que després de completar un diari de seguiment de 3 dies durant el període de preinclusió presentessin: ≥ 8 miccions diàries, ≥ 3 episodis d'urgència urinària i ≥ 3 episodis d'incontinència d'urgència. A més, els pacients habien de manifestar roblemes moderats segons l'escala Likert de valoració.

La variable principal d'eficàcia va ser el canvi en el nombre de miccions en 24 hores i les covariables, el canvi en el nombre d'episodis d'incontinència d'urgència diaris i el grau de resposta al tractament, totes elles respecte al període basal. Les variables d'eficàcia secundària van ser els canvis en el volum mig evacuat en cada micció, nombre de miccions diürnes i nocturnes i episodis d'urgència en 24 hores i els dies continents per setmana, també respecte el període basal.

En ambdós estudis, al voltant del 80% dels pacients inclosos van ser dones amb una edat mitja de 58 anys i amb un diagnòstic de bufeta hiperactiva de llarga evolució (valor mig entre 8-10 anys). El nombre mig de miccions en 24 hores era de 12-13 i el nombre d'episodis d'incontinència d'urgència al voltant de 4.

En el estudi europeu, es va observar una disminució significativament superior en el nombre de miccions en 24 hores en els grups tractats amb fesoterodina 4 i 8 mg i tolterodina 4 mg diaris, respecte al grup placebo: -1,76; -1,88; -1,73 enfront -0,95, respectivament.

El nombre d'episodis d'incontinència d'urgència va ser significativament inferior i el percentatge de responedors al tractament significativament superior, per als 3 grups de tractament en comparació amb placebo.

En relació a les variables d'eficàcia secundària es va trobar una disminució significativament superior en el nombre de miccions diürnes i en el nombre d'episodis d'urgència diaris i un augment en el volum mig evacuat per micció, en els tres grups de tractament. Respecte al nombre de dies continents per setmana, només es va trobar una disminució significativament superior en les branques de tractament amb fesoterodina. No es va trobar cap disminució significativa en el nombre de nicturies.

En el estudi americà, es va observar una disminució significativament superior en el nombre de miccions en 24 hores en els grups tractats amb fesoterodina 4 i 8 mg diaris, respecte al grup placebo: -1,61; -2,09 i -1,08, respectivament.

El nombre d'episodis d'incontinència d'urgència va ser significativament inferior i el percentatge de responedors al tractament significativament superior, per als 2 grups de tractament en comparació amb placebo.

En relació a les variables d'eficàcia secundària es va trobar una disminució en el nombre d'episodis d'urgència diaris i un augment en el nombre de dies continents per setmana, estadísticament significatiu en els grups tractats amb fesoterodina en comparació amb placebo. En relació a la resta de variables, només es van trobar canvis significatius respecte a placebo en l'augment del volum evacuat per micció i en la reducció del nombre de miccions diürnes per a la dosi de 8 mg. Només es van trobar reduccions en el nombre de nicturies per a la dosi de 4 mg, però al límit de la significació estadística.

L'informe d'autorització de l'EMA, indica que la variable de resposta al tractament només va formar part de les mesures d'eficàcia primària en el estudi europeu, però en la publicació d'ambdós estudis aquesta variable surt reflexada en els dos. Així mateix, també indica que els resultats de millora en la qualitat de vida formen part de la variable d'eficàcia secundària (King's Health Questionnaire i International Consultation on Incontinence Questionnaire-Short Form) però en canvi no surten descrits en cap de les dues publicacions. Segons l'EMA, tot i els resultats estadísticament favorables de resposta al tractament descrits en el estudi europeu, no es poden treure conclusions fermes satisfactòries ja que el benefici en la qualitat de vida en comparació amb el placebo en els qüestionaris emprats, és petit.

Els pacients que van finalitzar els dos estudis en fase III i un dels estudis en fase II, van tenir la opció de participar en un estudi d'extensió de tres anys de durada per avaluar l'eficàcia i la seguretat, que en aquests moments s'està duent a terme.

6. Dades de seguretat^{1,5}:

La seguretat de la fesoterodina s'ha evaluat en assaigs clínics controlats amb placebo en un total de 2859 pacients amb símptomes de bufeta hiperactiva, dels quals 780 van rebre placebo, 290 tolterodina i 1789 fesoterodina (n=782, 4 mg/24h; n=785, 8 mg/24h; n=222, 12 mg/24h). Les dosi aprovades de la fesoterodina per a us clínic són les de 4 i 8 mg.

• Reaccions adverses⁵

Els efectes adversos amb una incidència d'almenys el 2%, s'han descrit més en els pacients tractats amb fesoterodina 4 mg que amb placebo i inclouen: 22% sequedat de boca, 8% maldecap, 4% restrenyiment, 4% nasofaringitis, 3% infecció del tracte urinari, 2% dispèpsia, 2% nàusees, 2% disúria i 2% mal d'esquena. El perfil d'efectes adversos de la fesoterodina 8 mg és similar al que s'acaba de descriure, amb l'excepció de la incidència de sequedat de boca que és del 35% i que és un efecte advers dosi-depenent.

Amb la fesoterodina 12 mg/24h tots els efectes adversos que acabem de descriure són encara més freqüents amb l'excepció de la infecció del tracte urinari, la nasofaringitis i el dolor d'esquena.

El perfil d'efectes adversos de la fesoterodina 4 mg/24h és similar al de la tolterodina 4mg/24h, però amb una major incidència de sequedat de boca i maldecap.

La incidència d'efectes adversos associada a l'administració del fàrmac s'ha descrit especialment durant el primer mes de tractament però ha disminuït a partir d'aquell moment. Ara bé, la retenció urinària i l'increment de la GGT observades en alguns pacients, ha seguit un patró diferent.

En els estudis en fase II i III la majoria dels efectes adversos han estat d'intensitat lleugera a moderada.

Però també s'han descrit efectes adversos d'intensitat greu en el 4%, 5%, 8%, 14% i 3% dels pacients tractats amb placebo, fesoterodina 4, 8 i 12 mg/24h i tolterodina 4 mg/24h. L'efecte advers d'intensitat greu més freqüent ha estat la sequedat de boca amb una incidència <1%, <1%, 3%, 9% i 0% en els grups tractats amb placebo, fesoterodina 4, 8 i 12 mg/24h i tolterodina 4 mg/24h.

Els efectes adversos greus s'han descrit en un 2% dels pacients tractats amb placebo i tolterodina 4 mg/24h i en un 4%, 3% i 6% dels pacients tractats amb fesoterodina 4, 8 i 12 mg/24h respectivament. En el grup de la fesoterodina s'han descrit: IAM (n=7), angina i dolor d'espatlla (n=5), bronquitis i pneumònia (n=4), dolor abdominal, perllongació interval QT, protusió disc intervertebral, càncer de pit, apendicitis i colecistectomia (n=3).

Un 5% dels pacients (142/2859) es van retirar dels estudis com a conseqüència d'un efecte advers: 3% placebo; 5%, 6% i 12% en el grup de la fesoterodina 4, 8 i 12 mg/24h; 3% en el grup de la tolterodina 4 mg/24h.

No hi ha evidència que la fesoterodina perllongui l'interval QT tal i com es desprèn dels estudis en fase II i III, així com d'un estudi específic fet en voluntaris sans. De tota manera, s'han descrit alteracions de l'interval QT com efecte advers en alguns pacients, especialment amb la fesoterodina a dosi de 8 mg/24h.

En els estudis també s'han descrit casos de retenció urinària, especialment en homes d'edat avançada. Aquest fet, que s'ha observat més amb dosis altes de fesoterodina, tot i que és compatible amb el mecanisme d'acció del fàrmac no s'ha descrit en cap pacient tractat amb tolterodina. En cap cas s'ha precisat cateterització.

Finalment, tot i que la funció cognitiva pot estar alterada amb l'administració de fàrmacs anticolinèrgics, la incidència d'aquest efecte advers en els estudis ha sigut baixa i no diferent del placebo. En qualsevol cas, és important el seu seguiment quan s'inici un tractament donat que la prevalença de bufeta hiperactiva es més elevada en pacients d'edat avançada.

• **Contraindicacions¹**

- Hipersensibilitat al principi actiu o al cacahuet, la soja o qualsevol dels excipients.
- Retenció gàstrica
- Glaucoma d'angle estret no controlat
- Miastènia gravis
- Insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh grau C)
- Us concomitant d'inhibidors potents del CYP3A4 en pacients amb insuficiència renal o hepàtica de moderada a greu
- Colitis ulcerosa greu
- Megacòlon tòxic

• **Precaucions¹**

Abans d'iniciar el tractament cal descartar les causes orgàniques de bufeta hiperactiva. No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia en pacients amb hiperactivitat del detrusor de causa orgànica.

- Obstrucció significativa del tracte urinari inferior, amb risc de retenció urinària
- Trastorns obstructius gastrointestinals
- Reflux gastroesofàgic
- Tractament concomitant amb medicaments que poden produir/empitjorar una esofagitis (bifosfonats orals)
- Disminució de la motilitat gastrointestinal
- Neuropatia autònoma
- Glaucoma d'angle estret controlat
- Insuficiència hepàtica o renal
- Pacients amb risc de prolongació del QT i malalties cardíques rellevants preexistents.

• **Utilització en grups especials^{1,5}**

- **Embaràs:** no hi ha dades clíniques suficients sobre l'administració en dones embarassades. Els estudis de toxicitat reproductiva en animals mostren una baixa embriotoxicitat. Es desconeix el risc potencial per als humans i per això, no se'n recomana l'administració.
- **Lactància:** es desconeix si s'excreta a la llet materna; per aquest motiu, no es recomana donar el pit durant el tractament amb fesoterodina.
- **Edat avançada:** la incidència de restrenyiment, infeccions del tracte urinari i vertigen s'ha descrit de forma més freqüent en gent gran. Vigilar de forma especial la incidència de retenció urinària així com d'alteracions en la funció cognitiva.

• **Interaccions^{1,5}**

- Amb altres fàrmacs que presentin propietats anticolinèrgiques (amantadina, antidepressius tricíclics i alguns neurolèptics) ja que es pot potenciar l'efecte terapèutic i incrementar les reaccions adverses.
- L'ús concomitant d'inhibidors potents/moderats del CYP3A4 (potents: claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, telitromicina, nefazodona, nelfinavir, ritonavir; moderats: amprenavir, diltiazem, eritromicina, fluconazol, verapamil, suc de pomelo) es pot traduir en una incidència més elevada d'alguns efectes adversos, especialment de boca seca, restrenyiment i sequedat de coll. Es recomana restringir la dosi màxima de fesoterodina a 4 mg. Cal seguir la mateixa recomanació amb l'administració conjunta d'inhibidors del CYP2D6.
- No es recomana l'administració conjunta amb inductors del CYP3A4 (carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitona, herba de Sant Joan) ja que poden produir nivells subterapèutics de fesoterodina.

RESUM DE L'ANÀLISI COMPARATIVA

(Principi actiu de referència: oxibutinina i tolterodina)

1. Eficàcia

L'estudi de Chapple et al que inclouïa un braç en tractament amb tolterodina 4mg/24h d'alliberació modificada, és la única dada comparativa que tenim amb un fàrmac actiu, però l'estudi no tenia com a objectiu detectar diferències entre els dos fàrmacs; en qualsevol cas, no sembla que s'observin.

La bufeta hiperactiva és una malaltia crònica i tenint en compte que els fàrmacs anticolinèrgics no són curatius, és probable que es precisi el seu ús continuat si es volen obtenir beneficis. La curta durada dels estudis, 12 setmanes, proporciona poca informació sobre els efectes a llarg plaç i de l'acceptabilitat dels pacients.

La reducció de la nictúria així com de l'ús de bolquers, haurien de ser variables de millora de la qualitat de vida dels pacients que no queden demostrades en els estudis.

L'anàlisi comparativa indirecta de l'eficàcia amb els principis actius de referència, ens permet concloure que la fesoterodina no sembla aportar cap avantatge.

Conclusió: SIMILAR

2. Seguretat

La fesoterodina presenta un perfil clínic de seguretat compatible amb el mecanisme d'acció antimuscarínic sent la sequedat de boca i el restrenyiment els efectes adversos més freqüents, especialment el primer.

El perfil d'efectes adversos de la fesoterodina 4 mg/24h és similar al de la tolterodina 4 mg/24h, però amb una major incidència de sequedat de boca i maldecap.

No hi ha dades comparatives amb l'oxibutinina d'alliberació normal, però la revisió de l'evidència científica publicada permet concloure que la incidència d'efectes adversos per a l'oxibutinina és superior.

L'ús dels anticolinèrgics en general està limitat pels efectes adversos, sent especialment sensible la població d'edat avançada que en definitiva és la que té més probabilitat de patir la síndrome de bufeta hiperactiva.

Conclusió: INFERIOR (tolterodina)

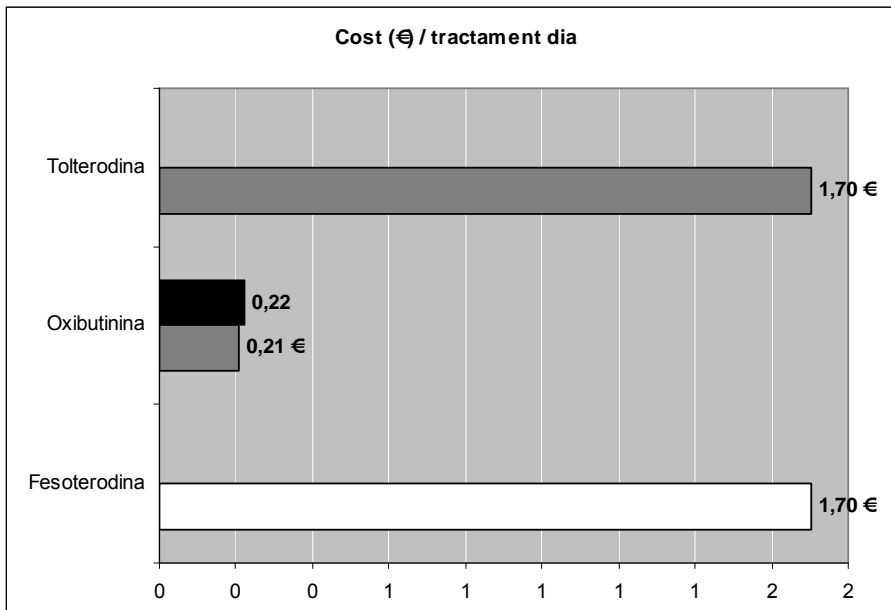
3. Pauta

La dosi recomanada per la fesoterodina és de 4 mg/24h. La dosi recomanada per a la tolterodina és 2 mg/12h o 4 mg/24h per a la formulació d'alliberació modificada. La dosi recomanada per a l'oxibutinina és 5 mg/12h però es pot administrar cada 24h si la incontinència es manifesta es un moment puntual del dia o cada 8h quan cal una dosi diària igual o superior a 15 mg.

Conclusió: SIMILAR o SUPERIOR (tolterodina i oxibutinina)

4. Cost

| Fàrmac avaluat | Preu especialitat més barata | Preu especialitat més cara |
|----------------|------------------------------|----------------------------|
| Fesoterodina | 1,70 | |
| Oxibutinina | 0,21 | 0,22 |
| Tolterodina | 1,70 | |



□ Fàrmac avaluat ■ Preu de l'especialitat més barata ■ Preu de l'especialitat més cara

Conclusió: SUPRIOR (oxibutinina) i SIMILAR (tolterodina)

5. Lloc en la terapèutica

La síndrome de bufeta hiperactiva és una malaltia crònica definida per la Societat Internacional de Continència com aquella que inclou els símptomes d'urgència amb o sense incontinència, habitualment acompanyada de freqüència miccional i nictúria.

La causa dels símptomes és la contracció involuntària del múscul detrusor de la bufeta i per aquest motiu, els fàrmacs anticolinèrgics són l'opció terapèutica en els pacients que no milloren després d'incidir en mesures higienico-dietètiques (limitació del consum de cafeïna, reducció de la ingesta de líquids i pèrdua de pes) i de reensinistrament vesical.

L'administració dels anticolinèrgics està limitada per la incidència d'efectes adversos, especialment sequedat de boca i restrenyiment. L'oxibutinina és el fàrmac de referència, però un percentatge elevat de pacients ha de suspendre el tractament pels efectes antimuscarínics (sequedat de boca, restrenyiment, somnolència i visió borrosa). A fi de minimitzar la incidència d'efectes adversos la guia del NICE recomana iniciar el tractament amb oxibutinina 2,5 mg/12h.

En aquells pacients intolerants a l'oxibutinina, la tolterodina és l'alternativa farmacològica que tot i no ser més eficaç, està associada a una reducció en la incidència de sequedat de boca i un menor nombre de discontinuacions de tractament.

La fesoterodina no sembla aportar cap avantatge ni en termes d'eficàcia ni de seguretat respecte a els fàrmacs considerats d'elecció.

6. Dictamen

Qualificació: No suposa un avenç terapèutic

Aquesta avaluació ha estat revisada per la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) i per l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerques Mèdiques (AATRM). Per a la seva realització s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Institut Català de la Salut, Aragó i Navarra.

7. Bibliografia

1. Fitxa tècnica de Toviaz®. Laboratori 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®. Scientific Discussion.
6. Note for Guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products for the treatment of urinary incontinence.