



Comisión de Evaluación de Medicamentos

SOLIFENACINA

Incontinencia urinaria

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Succinato de solifenacina

Indicación clínica: 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.

Autor: Marta Rovira Vila

Colaborador: Aina Soler Mieras

Revisores: Margarita Prats y Rocío Romero

Fecha: Noviembre 2009

2.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Solifenacina

Nombre comercial: Vesicare®

Laboratorio: Astellas Pharma

Grupo terapéutico: G04BD08: Antiespasmódicos urinarios.

Vía de administración: oral

Tipo de dispensación: con receta médica.

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Unidades x envase	Código	Coste por envase PVP con IVA (€)	Coste por envase PVL con IVA (€)
Vesicare® 5 mg comprimidos	30	827279	50,03	31,35
Vesicare® 10 mg comprimidos	30	827212	80,05	50,17

3.- AREA DE ACCI3N FARMACOL3GICA^{1,2,}

3.1 Mecanismo de acci3n

La solifenacina (SLF) es un antagonista competitivo espec3fico de los receptores muscar3nicos subtipo M3, que actúa inhibiendo la contracci3n del detrusor de la vejiga urinaria.

3.2 Indicaciones cl3nicas autorizadas (AEMyPS y FDA):

Tratamiento sintomático de la incontinencia de urgencia y/o aumento de la frecuencia urinaria y la urgencia que puede producirse en pacientes con s3ndrome de vejiga hiperactiva.

3.3 Posolog3a, forma de preparaci3n y administraci3n

La dosis recomendada es de 5 mg una vez al d3a, por v3a oral y en caso necesario, puede aumentarse la dosis a 10 mg diarios.

Pacientes con insuficiencia renal e insuficiencia hepática.

No es necesario el ajuste de la dosis en casos de insuficiencia renal leve o moderada, ni en casos de insuficiencia hepática leve. En casos de insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada la dosis m3xima debe ser de 5 mg diarios.

Pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del citocromo P450 3A4

La dosis m3xima de SLF deber3 limitarse a 5 mg cuando se administre simultáneamente con potentes inhibidores del CYP3A4 (ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, itraconazol). El tratamiento simultáneo de SLF y un inhibidor potente de CYP3A4 est3 contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada.

3.4 Farmacocinética

Tras la administraci3n oral posee una biodisponibilidad del 90% y se alcanzan concentraciones m3ximas a las 3-8 horas. La ingest3n de alimentos no afecta a la Cm3x ni al ABC (Área bajo la Curva) de SLF.

SLF es ampliamente metabolizada por el h3gado, principalmente por el CYP3A4 y la semivida de eliminaci3n es de 45-68 horas. Se elimina un 70% en orina y un 23% en heces.

El efecto m3ximo puede alcanzarse a partir de las 4 semanas de tratamiento.

4.- EVALUACI3N DE LA EFICACIA

4.1 Estado actual del problema^{3,4}

La incontinencia urinaria, considerada un problema social y de higiene, se define como una p3rdida involuntaria de orina objetivamente demostrable. Los pacientes pueden presentar s3ntomas de polaquiuria, nicturia, tenesmo vesical, goteo o disuria.

En la **incontinencia de urgencia**, tambi3n conocida como vejiga hiperactiva, se producen contracciones involuntarias del m3sculo detrusor que superan la resistencia del esf3nter uretral, aunque los pacientes intentan evitarla. Se trata de una enfermedad de causa desconocida,

pero en la mayoría de los casos se relaciona con una inestabilidad idiopática del músculo detrusor.

Los fármacos con actividad antimuscarínica se han empleado en el tratamiento de esta patología por su capacidad para inhibir las contracciones del músculo detrusor inestable, pero la incidencia de efectos adversos con su uso puede ser elevada.

En general, los fármacos anticolinérgicos indicados en el tratamiento sintomático de la incontinencia urinaria han demostrado reducir los síntomas pero dada la escasa magnitud del efecto y la frecuente aparici3n de reacciones adversas, podemos decir en general que su uso no aporta una mejora clínica relevante.³⁻⁴

La EMEA en sus recomendaciones propone que la eficacia de los fármacos antimuscarínicos para el tratamiento de la incontinencia urinaria, debería evaluarse en los ensayos clínicos como el **porcentaje de mejora o curaci3n** de los síntomas del paciente, teniendo en cuenta la valoraci3n de los cambios en sintomatología que permiten su medida (raz3n de curaci3n y raz3n de pacientes respondedores).⁴

Otras variables evaluadas deberían ser el control diario de los signos y síntomas recogidos por el paciente, antes y durante el tratamiento, utilizando variables para medir la eficacia como: número de micciones, pérdidas pequeñas, urgencias y uso de absorbentes (la medida del peso y volumen de los absorbentes en un periodo de 48-72 horas, nunca inferior a las 24 horas, permiten cuantificar cambios).

Se recomienda la utilizaci3n de escalas de valoraci3n de calidad de vida (HRQL), pueden ser utilizadas para medir la mejora subjetiva de los síntomas del paciente.

4.2 Ensayos clínicos disponibles para la indicaci3n clínica evaluada

Se efectúa una búsqueda bibliográfica en Pubmed con fecha 30 de julio de 2009 con el criterio [solifenacin], aplicando los límites "Humans", "Randomized Controlled Trial", "Languages: english y spanish" obteniéndose 19 resultados.

Se han seleccionado 5 ensayos clínicos controlados en la indicaci3n clínica evaluada para la valoraci3n del fármaco^{5,6,7,8,9}, y además la extensi3n abierta de uno de ellos, para la valoraci3n de la seguridad.¹⁰

Se han excluido de la revisi3n los estudios farmacocinéticos y de búsqueda de dosis (6 ensayos), ensayos que evaluaban eficacia en otras indicaciones (2 ensayos), un subanálisis de los resultados de un ensayo pivotal, dos *pooled*-análisis de los ensayos clínicos realizados en fase III y uno de evaluaci3n farmacoeconómica.

4.2.a Resultados de los ensayos clínicos

ENSAYOS CLÍNICOS COMPARATIVOS FRENTE A PLACEBO:

Cardozo L et al 2004.⁵

Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego y controlado frente a placebo.

Objetivo: Se evalúa la eficacia y seguridad de SLF en pacientes con vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria, comparado con placebo.

Tratamientos: SLF 5 mg/día, SLF 10 mg/día o placebo.

Duración del estudio: 12 semanas

Criterios de inclusión: Criterios inclusión: pacientes > 18 años con vejiga hiperactiva (VH) sintomática durante > 3 meses. Frecuencia media > 8 micciones /24h y al menos 3 episodios de urgencia y/o 3 episodios de incontinencia durante 3 días.

Criterios exclusión: obstrucción del flujo vesical, volumen residual postmiccional >200 ml, incontinencia de esfuerzo, hiperactividad del músculo detrusor por causa neurológica, neuropatía diabética o uso de otros fármacos anticolinérgicos.

Variable principal: Variación, respecto al valor basal, del número de micciones /24h (Media basal: 12 micciones (horas)).

Número de pacientes: Se aleatorizaron 907 pacientes (población por ITT n=857).

Tipo de análisis: análisis por ITT (al menos una determinación de las variables de eficacia tras inicio de la aleatorización).

Variable principal.	PLA (N=281)	SLF 5 mg (N= 286)	SLF 10 mg (N= 290)
Variación, respecto al valor basal, del número de micciones /24h (situación basal 12).	-1,59	-2,37 (p=0,0018)*	-2,81 (p=0,0001)*
Variables secundarias.	PLA (N=281)	SLF 5 mg (N= 286)	SLF 10 mg (N= 290)
No se dan los valores basales de las variables secundarias del estudio			
Variación episodios de urgencia /24h	-1,98	-2,84 (p=0,003)*	-2,90 (p=0,002)*
Variación episodios incontinencia de urgencia /24h	-0,91	-1,30 (p=0,22) NS	-1,21 (p=0,23) NS
Variación episodios de incontinencia /24h	-1,25	-1,63 NS	-1,57 NS
Variación episodios de nicturia /24h	-0,52	-0,58 (p=0,48) NS	-0,71 (p=0,036)
Volumen medio por micción (ml) /24h	10,67 ml	30,8 (p=0,0001)*	36 (p=0,0001)*
Se presentan los resultados del análisis de la variancia ANOVA.			
NS: estadísticamente no significativo			
* Resultados frente a placebo			

Chapple CR et al 2004.⁶

Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego y controlado frente a placebo.

Objetivo: Se evalúa la eficacia y seguridad de SLF en pacientes con vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria, comparado con placebo y un brazo de tratamiento activo con TLD.

Tratamientos: SLF 5 mg/día, SLF 10 mg/día, TLD 2 mg/12 horas o placebo.

Duración del estudio: 12 semanas

Criterios de inclusión: Criterios inclusión: pacientes > 18 años con vejiga hiperactiva (VH) sintomática durante > 3 meses. Frecuencia media > 8 micciones /24h y al menos 3 episodios de urgencia y/o 3 episodios de incontinencia durante 3 días.

Criterios exclusión: obstrucción del flujo vesical, volumen residual postmiccional >200 ml, incontinencia de esfuerzo, hiperactividad del músculo detrusor por causa neurológica, neuropatía diabética o uso de otros fármacos anticolinérgicos.

Variable principal: Variación, respecto al valor basal, del número de micciones /24h (Media basal: 12 micciones /24 horas).

Número de pacientes: Se aleatorizaron 1081 pacientes (población por ITT n=1033).

Tipo de análisis: análisis por ITT (al menos una determinación de las variables de eficacia tras inicio de la aleatorización).

Variable principal.	PLA (N=253)	SLF 5 mg (N= 266)	SLF 10 mg (N= 264)	TLD 2 mg/12 h (N=250)
Variación, respecto al valor basal, del número de micciones /24h (situación basal 12).	-1,20	-2,19 (p=0,0003)*	-2,61 (p<0,001)*	-1,88 (p=0,014)*

VARIABLES SECUNDARIAS.	PLA	SLF 5 mg	SLF 10 mg	TLD 2 mg/12 h
Variación episodios de urgencia /24h .(Valor basal 5,5)	-1,41	-2,85 (p<0,001)*	-3,07 (p<0,001)*	-2,05 (p=0,051)*
Variación episodios incontinencia de urgencia /24h .(Valor basal 2)	-0,62	-1,41 (p=0,002)*	-1,36 (p=0,0028)*	-0,91 (p=0,23) NS
Variación episodios de incontinencia /24h .(Valor basal 2.5)	-0,76	-1,42 (p=0,008)	-1,45 (p=0,003)	-1,14 (p=0,112) NS
Volumen medio por micción (ml) /24h.(Valor basal 145ml)	9 ml	25 ml (p<0,001)*	29 ml (p<0,001)*	20 ml (p<0,001)*

No se indica cual es la variable principal (VP) pero el diseño del estudio fue para detectar diferencias en la variable de **frecuencia miccional /24 h entre SLF 5 mg y placebo**. A pesar de que se incluye un brazo de tratamiento activo con TLD el diseño del estudio es para comparar SLF con placebo, y únicamente nos permite realizar comparaciones indirectas.

* Resultados frente a placebo
NS: estadísticamente no significativo

Cardozo L et al. SUNRISE 2008. ⁷		
Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, doble-cego y controlado frente a placebo.		
Objetivo: Se evalúa la eficacia y seguridad de SLF (SLF) en pacientes con vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria, comparado con placebo.		
Tratamientos: SLF 5 mg/día, SLF 10 mg/día o placebo.		
Duración del estudio: 16 semanas		
Criterios de inclusión: Criterios inclusión: pacientes > 18 años con vejiga hiperactiva (VH) sintomática durante > 3 meses. Frecuencia media > 8 micciones /24h y al menos 3 episodios de <u>urgencia severa</u> con o sin episodios de incontinencia durante 3 días, medida en la escala PPIUS grados 3 y 4.		
Criterios exclusión: obstrucción del flujo vesical, volumen residual postmiccional >200 ml, infecciones urinarias, cálculos en vejiga, cistitis crónica, cáncer pélvico, irradiación o uso de otros fármacos anticolinérgicos.		
Variable principal: Variación, respecto al valor basal, de los episodios de urgencia severa, PPIUS 3-4 (Media basal:5.32).		
Número de pacientes: Se aleatorizaron 865 pacientes. El análisis por intención de tratar n=719.		
Tipo de análisis: análisis por ITT (al menos una determinación de las variables de eficacia tras inicio de la aleatorización).		
Variable principal.	PLA (N=216)	SLF 5 y 10 mg (N= 503)
Variación, respecto al valor basal, de los episodios de urgencia severa (situación basal 5,32).	-1,8	-2,6 (p=0,001)*
VARIABLES SECUNDARIAS.	PLA (N=216)	SLF 5/10 mg (N= 503)
Variación en los episodios de urgencia /24h. PPIUS 1-4 (Valor basal 10,76).	-1,6	-2,3 (p=0,0006)*
Variación en la intensidad máxima en la urgencia del vaciado PPIUS 0-4 (Valor basal 3,56)	-0,6	-0,8 (p=0,0006)*
Variación en el número de micciones /24h .(Valor basal 11,12).	-1,3	-2,1 P<0,0001*
Variación episodios de incontinencia /24h (Valor basal 1,82).	-1,4	-1,7 (p=0,0003)*
Variación en los episodios de incontinencia de urgencia/ 24h (Valor basal 1,77).	-1,3	-1,7 (p=0,0002)*
Porcentaje en la escala PBC de pacientes (Valor basal 5).	35%	59% P<0,0001*
Porcentaje en el vaciado de urgencia mediante escala VAS (Valor basal 68,5 mm).	20%	33% P<0,0001*
Porcentaje en el grado de satisfacción del tratamiento mediante escala VAS (Valor basal 29 mm).	34%	66% P<0,0001*
Los resultados de SLF se evaluaron de manera conjunta para ambas dosis.		
PPIUS: escala para evaluar la intensidad del episodio de urgencia 0-4		
PBC: escala de percepción del estado de incontinencia 1-6 (1 ningún problema, 6 importantes problemas).		
VAS: escala analógica de medición de la incontinencia de urgencia y la satisfacción del tratamiento.		
* Resultados frente a placebo		

ENSAYO CLÍNICOS COMPARATIVOS FRENTE A ACTIVO (TOLTERODINA, TLD)

Chapple CR et al. STAR trial 2005. ⁸

Diseño: EC multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego.

Objetivo: Se evalúa la eficacia y seguridad de SLF en pacientes con vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria, comparado con TLD con dos brazos de tratamiento activo.

Tratamientos: SLF 5 mg/día o SLF 10 mg/día, TLD 4 mg/día de liberaci3n retardada.

Duraci3n del estudio: 12 semanas

Criterios de inclusi3n: Criterios inclusi3n: pacientes > 18 aros con vejiga hiperactiva (VH) sintomática durante > 3 meses. Frecuencia media > 8 micciones /24h y al menos 1 episodio de urgencia y/o 1 episodio de incontinencia durante 3 días.

Criterios exclusi3n: incontinencia de stress o mixta, pacientes con incontinencia neurol3gica y los pacientes con hiperactividad del m3sculo detrusor.

Variable principal: Variaci3n, respecto al valor basal, del n3mero de micciones /24h (Valor basal 11,72).

N3mero de pacientes: Se aleatorizaron 1200 pacientes (pacientes por ITT=1177 y poblaci3n PP=1049)

Tipo de análisis: análisis de no inferioridad de SLF frente a TLD. Análisis por protocolo.

Variable principal.	SLF 5 y 10 mg (N=525)	TLD 4 mg (N=524)
Variaci3n, respecto al valor basal, del n3mero de micciones /24h	-2,45	-2,24 (p=0,004)**
VARIABLES SECUNDARIAS.	SLF 5 y 10 mg* (N=525)	TLD 4 mg (N=524)
Variaci3n episodios de urgencia /24h (Valor basal 5,9).	-2,85 (p=0,05)*	-2,42
Variaci3n episodios incontinencia de urgencia /24h (Valor basal 2,21).	-1,42 (p=0,01)*	-0,83
Variaci3n episodios de incontinencia /24h (Valor basal 2,66).	-1,60 (p=0,01)*	-1,11
Variaci3n episodios de nicturia /24h (Valor basal 1,97).	NS	NS
Volumen medio por micci3n (ml)/ 24h (Valor basal 145,92ml).	38ml	31 ml p= (0,010)**
N3mero de absorbentes /24h (Valor basal 3,09).	-1,72 (p=0,0023)*	-1,19
Mejora de la calidad de vida (Valor basal 4,43).	-1,51 (p=0,0061)*	-1,33
% de pacientes respondedores (reducci3n ≥ 50% de episodios)	74%	67% (p=0,021)
% curaciones	59%	49% (p=0,006)

Los resultados de SLF se evaluaron de manera conjunta para ambas dosis.

* Resultados frente a TLD; **Resultados frente a SLF; **NS: estadísticamente no significativo**

Se valor3 la mejora de la calidad de vida mediante un cuestionario sobre la percepci3n de la mejora del grado de severidad con m3s de 6 puntos

La variable principal (VP) recomendada por la EMEA para este tipo de estudios es el porcentaje de pacientes respondedores (reducci3n ≥ 50% de episodios) o porcentaje de curaci3n (dejan de ser incontinentes). **En este estudio de no-inferioridad se incluy3 como variable secundaria y el 74% de los pacientes tratados con SLF redujeron sus episodios de incontinencia, frente a un 67% de los tratados con TLD (p=0,021).**

Posteriormente se realiz3 un subanálisis del estudio STAR para valorar la eficacia y seguridad de SLF 5 mg frente a TLD 4 mg una vez al día.¹¹ Los resultados obtenidos en la valoraci3n de la variable principal (n3mero de micciones cada 24h), a las 4 semanas de tratamiento fue -1,71 para SLF 5 mg y de -1,47 para TLD 4 mg, sin que las diferencias fueran estadísticamente

significativas. A las 12 semanas de tratamiento los resultados fueron -2,47 y -2,49 para SLF 5 mg y TLD 4 mg respectivamente, sin incluir informaci3n sobre la significaci3n estadística.

ENSAYO CLÍNICO POST HOC

Karram MM et al. 2009.⁹

Diseño: EC multicentrico, aleatorizado, doble-ciego y controlado frente a placebo.

Objetivo: Se evalúa la eficacia y seguridad de SLF en pacientes con vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria, comparado con placebo.

Tratamientos: SLF 5 mg/día, SLF 10 mg/día o placebo.

Duraci3n del estudio: 12 semanas

Criterios de inclusi3n: Criterios inclusi3n: pacientes > 18 ańos con vejiga hiperactiva (VH) sintomática durante > 3 meses. Frecuencia media > 8 micciones /24h y al menos 1 episodio de urgencia con o sin episodios de incontinencia y/o nicturia durante 3 días.

Criterios exclusi3n: incontinencia de stress o mixta, pacientes con infecciones urinarias, cistitis cr3nica, c3lculos vesicales y uso de fármacos anticolinérgicos, antiparkinsonianos y antidepressivos tricíclicos .

Variable principal: Variaci3n, respecto al valor basal, del númerode episodios de urgencia /24h.(Valor basal).

Número de pacientes: Se aleatorizaron 739 pacientes. El análisis por intenci3n a tratar n=707

Tipo de análisis: Análisis por ITT.

Variable principal.	PLA (N=350)	SLF 5 y 10 mg (N=357)
Variaci3n, respecto al valor basal, de los episodios de urgencia /24h. (Valor basal 6,09)	-2,73	-9,91 P<0,0001*
Variables secundarias.	PLA (N=350)	SLF 5 y 10 mg (N=357)
Variaci3n en el númerode micciones /24h .	-1,94	-2,67 P=0,0014*
Variaci3n episodios de incontinencia /24h.	-1,24	-2,10 P<0,0001*
Variaci3n episodios de nicturia /24h.	NS	NS
% de curaciones	42%	58% (p=0.0004).
* Resultados frente a placebo; NS: estadísticamente no significativo		

En un análisis *post hoc* se valoró el porcentaje de curaciones de un 58% (133/229) de los pacientes con incontinencia tratados con SLF frente a un 42% de los tratados con placebo (93/224) (p=0,0004).

4.2.b Evaluaci3n de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

En los primeros EC, controlados con placebo, doble ciego de 12 semanas de duraci3n tratados con SLF (5 y 10 mg cada 24 horas), uno de ellos incluye TLD 2 mg como brazo de tratamiento. La variable principal de eficacia fue el cambio, desde una situaci3n basal, del númerode micciones diarias. Las variables secundarias fueron el cambio en el númerode episodios de incontinencia al día, nicturia y númerode episodios de urgencia urinaria.

Se mostr3 una disminuci3n estadísticamente significativa del númeromedio de micciones por 24 horas en los tratados con SLF 5 y 10 mg frente a placebo de -2,37, -2,81 y -1,59 micciones cada 24 horas respectivamente. Con ambas dosis de SLF la reducci3n del númerode episodios de urgencia y del aumento del volumen evacuado por micci3n fue significativa. La disminuci3n de los episodios de nicturia s3lo fue significativa con SLF de 10 mg.

En el estudio que incluye TLD 2 mg, a pesar de que la comparaci3n entre ellos no era el objetivo, los resultados mostraron una disminuci3n significativa en el n3mero de micciones diarias en los tratados con SLF y TLD.

SLF tambi3n ha demostrado superioridad a placebo en el subgrupo de pacientes con urgencia severa. El ensayo SUNRISE evalu3 la variaci3n en este tipo de episodios en pacientes tratados con SLF 5 y 10 mg frente a placebo (en pacientes que al menos presentaban 3 episodios de urgencia severa evaluada con escala PPIUS (de 0-4 puntos) al d3a). Los resultados mostraron la superioridad de SLF con una reducci3n de -2,6 vs. -1,8 en pacientes con situaci3n basal 5,32 de episodios de urgencia severa

El estudio STAR es el primero en evaluar la eficacia y seguridad de SLF 5 y 10 mg frente a un comparador activo, TLD 4 mg de liberaci3n retardada. Se trata de un estudio de no-inferioridad en que la variable principal fue la variaci3n del n3mero de micciones cada 24 horas. Los resultados demostraron la no inferioridad de SLF vs. TLD de liberaci3n retardada.

Un suban3lisis de este estudio valor3 la eficacia y seguridad de la SLF 5 mg con TLD 4 mg una vez al d3a.¹² La variable principal (n3mero de micciones cada 24 horas), a las 4 semanas de tratamiento present3 -1,71 a los pacientes tratados con SLF 5 mg y de -1,47 a los tratados con TLD 4 mg, sin que las diferencias fueran estad3sticamente significativas. Estos resultados apuntar3an a una mayor contribuci3n de la dosis de SLF 10 mg en la eficacia obtenida en el estudio STAR, dosis que adem3s se ha asociado con una mayor incidencia de efectos adversos anticolin3rgicos (*v3ase apartado 5.1*). A las 12 semanas de tratamiento los resultados fueron -2,47 y -2,49 para SLF 5 mg y TLD 4 mg respectivamente, sin incluir informaci3n sobre la significaci3n estad3stica.

Adem3s, este ensayo incluye datos sobre la mejora en la calidad de vida de los pacientes, uno de los puntos que establece la EMEA como clave en la evaluaci3n de estos f3rmacos. La medida a trav3s de un cuestionario de percepci3n sobre el grado de severidad con una escala de 0-6 puntos con resultados fueron de mejora de -1,51 puntos para cualquier dosis de SLF (5 o 10 mg) frente a -1,33 para TLD, sin que podamos decir que estas diferencias sean relevantes cl3nicamente.

A pesar de la dificultad para establecer un comparador activo en esta patolog3a, s3lo disponemos estudios de SLF mostrando la eficacia frente a placebo y su no-inferioridad frente a TLD.⁴

Ninguno de los ensayos cl3nicos ha valorado como variable principal de medida el porcentaje de pacientes respondedores al tratamiento o de curaciones. En los que se ha evaluado como variable secundaria SLF ha demostrado su no inferioridad a TLD (STAR), y su superioridad a placebo (*Karram MM et al.*) en el que el porcentaje de curaciones con placebo fue de un 42%.

En general los resultados obtenidos, a pesar de ser estadísticamente significativos, no fueron relevantes clínicamente. En alguno de estos EC se ha incluido la valoraci3n del grado de satisfacci3n y mejora del s3ndrome de vejiga hiperactiva por parte del paciente obteniéndose resultados similares.

4.3 Revisiones sistemáticas publicadas y conclusiones

Se han identificado diversos metanálisis en los que se han incluido datos de los ensayos clínicos fase III, de 12 semanas de duraci3n aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. En general, todos concluyen que SLF es un fármaco antimuscarínico efectivo en el tratamiento de la vejiga hiperactiva comparado con placebo.¹¹⁻¹⁷

El más reciente de los metanálisis es del a3o 2008 y evalu3 la eficacia de los fármacos antiespasm3dicos urinarios autorizados para el tratamiento de la vejiga hiperactiva, y como variables secundarias evalu3 la tolerabilidad y la calidad de vida de los pacientes (N=83 ensayos clínicos aleatorizados).¹⁵

En la valoraci3n de la eficacia evaluada como porcentaje de pacientes respondedores mostr3 que el tratamiento farmacol3gico con cualquiera de los antimuscarínicos era superior a placebo. Los resultados obtenidos valorados como riesgo relativo conjunto de los antiespasm3dicos fue significativo ($p < 0,01$) con valores de entre 1,3 –3,5 (con excepci3n de fesoterodina y propiverina por datos insuficientes).

El estudio valor3 otras variables de eficacia: episodios de incontinencia, episodios de urgencia, episodios de micciones y volumen de micci3n diarias. En todos los casos, el tratamiento farmacol3gico fue superior a placebo, sin que los resultados tuvieran relevancia clínicamente.

La tolerabilidad fue buena, aunque algunos antimuscarínicos tuvieron porcentajes de retiradas significativamente superior a placebo, no se observaron diferencias en cuanto a los efectos adversos graves. Los efectos adversos más descritos fueron: Sequedad de boca (29,6% para tratamiento activo frente a 7,9% con placebo) seguido de prurito (15,4% frente a 5,2%).

Se incluyeron datos de mejora de la calidad de vida (medidas con HRQL, N= 37) se observ3 superioridad a placebo en los tratados con darifenacina, fesoterodina, oxibutinina transdérmica, propiverina de absorci3n lenta, SLF, TLD de absorci3n lenta y trospio.¹⁸⁻¹⁹

4.4 Evaluaci3n de fuentes secundarias.

MTRAC Midlands Therapeutics Review and Advisory Committee. (noviembre 2004):²⁰ la evidencia de eficacia de la SLF es débil dado que los efectos beneficiosos observados en general son pequeños y se utilizan medidas que no valoran los porcentajes de curaci3n y de mejora.

The Medical Letter (marzo 2005).²¹ La evidencia del tratamiento con SLF 5 y 10 mg cada 24 horas no convence, ya que no ofrece ninguna ventaja en eficacia y tolerabilidad frente a otros tratamientos antimuscarínicos. SLF presenta una modesta efectividad frente a placebo en la incontinencia urinaria.

New Drug Evaluation (January 2005): ²² El papel de SLF en el tratamiento de la incontinencia urinaria no es claro con la información disponible.

Comité de Evaluación de Nuevos medicamentos (2005): ²³ no supone un avance terapéutico.

Micromedex (julio 2009): Grado de recomendación, IIb. Recomendado en algunos casos: El fármaco puede ser de utilidad e indicado en algunos casos, pero no en la mayoría.

5.- EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

5.1 Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Debido al efecto farmacológico de SLF, puede provocar efectos adversos anticolinérgicos (en general) de intensidad leve o moderada. La frecuencia de los efectos adversos anticolinérgicos está relacionada con la dosis.

La reacción adversa comunicada con mayor frecuencia en los ensayos fue sequedad de boca, que se produjo en un 11% de los pacientes tratados con 5 mg una vez al día, en un 22% de los pacientes tratados con 10 mg una vez al día y en un 4% de los pacientes tratados con placebo. La intensidad de sequedad de boca fue generalmente leve y sólo ocasionalmente dio lugar a la interrupción del tratamiento.

También se comunicaron otros efectos de forma frecuente como: visión borrosa, estreñimiento, náuseas, dispepsia y dolor abdominal.

En general, el cumplimiento terapéutico en los ensayos clínicos fue muy elevado (aproximadamente el 99%) y aproximadamente un 90% de los pacientes tratados con SLF completaron todo el periodo de estudio de 12 semanas de tratamiento.

En general, las RAM detectadas en los ensayos clínicos fueron:

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

Poco frecuentes (0,1-1%): cistitis, dificultad de micción, edema en extremidades inferiores, enfermedades del reflujo gastrointestinal, garganta seca, somnolencia, cansancio, disgeusia, ojos secos, sequedad nasal.

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

5.2 Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos

La SLF provoca efectos adversos relacionados con su actividad anticolinérgica, de carácter dosis-dependiente y similares a los descritos para el resto de antiespasmódicos urinarios. En general son de carácter leve a moderado, siendo el más frecuente la sequedad de boca (más de un 20% de los pacientes con la dosis de 10 mg), seguida de estreñimiento, dispepsia, náuseas, dolor abdominal y visión borrosa. Los efectos adversos más graves son retención urinaria y obstrucción intestinal.

A continuaci3n se describen los principales aspectos de seguridad comparativos de SLF frente a placebo del metanálisis de publicaci3n m3s reciente que incluy3 datos de los ensayos clínicos fase III, y del ensayo comparativo frente a TLD.

Cardozo L et al. 2006 ¹⁴			
	PLA (N=1216)	SLF 5 mg (N= 578)	SLF 10 mg (N= 1233)
Abandonos por RA	4,4%	2,8%	6,8%
Sequedad de boca	4,2%	10,9%	27,6%
Estreñimiento	2,9%	5,4%	13,4%
Visi3n borrosa	1,8%	3,8%	4,8%
Análisis sobre la poblaci3n de seguridad. No incluye datos de la significaci3n estadística.			

Chapple CR et al. STAR trial 2005. ⁸		
	SLF 5 y 10 mg	TLD Neo.
Abandonos por RA	3,5%	3%
Sequedad de boca	1,7%	1,5%
Estreñimiento	0,5%	0,2%
Visi3n borrosa	-	-
Se incluyen únicamente resultados de los episodios graves		

En el ensayo clínicocomparativo frente a TLD, la incidencia de sequedad de boca y estreñimiento fue superior para SLF. La suspensi3n del tratamiento debido a efectos adversos fue del 3,5% para SLF y del 3% para TLD.

SLF puede provocar efectos adversos anticolinérgicos de intensidad leve o moderada en relaci3n con la dosis, aunque el estudio no incluy3 informaci3n sobre la significaci3n estadística de los aspectos de seguridad.

Seguridad a largo plazo: Estudio “open-label” de extensi3n de 40 semanas.¹⁰

El 91% de los pacientes que finalizaron los ensayos pivotaes publicados (N=1633) aceptaron participar en la extensi3n abierta de 40 semanas de duraci3n, que estudiaba la seguridad y tolerabilidad de la SLF a largo plazo. En este ensayo, el porcentaje de retirada fue del 4,7% por efectos adversos y la reacci3n adversa m3s frecuente fue sequedad de boca que la experiment3 el 21% de los pacientes.

5.3 Advertencias y Precauciones de empleo en casos especiales ¹

Antes de iniciar el tratamiento con SLF deben ser valoradas otras causas de micci3n frecuente (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). SLF debe usarse con precauci3n en pacientes con:

- Riesgo de retenci3n urinaria.
- Trastornos obstructivos gastrointestinales.
- Riesgo de motilidad gastrointestinal disminuida.
- Uso concomitante de un inhibidor potente de la CYP3A4.

- Hernia de hiato/reflujo gastro-esofágico y/o que est3n en tratamiento con fármacos (como bifosfonatos) que puedan causar o empeorar la esofagitis.
- Neuropatía auton3mica.

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes con hiperactividad del detrusor por causa neurol3gica.

5.4 Contraindicaciones ¹

SLF est3 contraindicada en pacientes con retenci3n urinaria, trastornos gastrointestinales graves (incluyendo megacolon t3xico), *miastenia gravis* o glaucoma de ángulo estrecho y en pacientes que presentan riesgo de estas patologías.

- Pacientes hipersensibles al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes sometidos a hemodiálisis.
- Pacientes con insuficiencia hepática grave.
- Pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática moderada en tratamiento simultáneo con un inhibidor potente de CYP3A4.

5.5 Interacciones ¹

La SLF se metaboliza por el CYP3A4, por lo que son posibles las interacciones con otros sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 (verapamilo, diltiazem) e inductores del CYP3A4 (rifampicina, fenitoina, carbamazepina).

La dosis máxima de SLF deber3 limitarse a 5 mg cuando se administre simultáneamente con ketoconazol o con dosis terapéuticas de otros potentes inhibidores del CYP3A4 por ejemplo ritonavir, nelfinavir, itraconazol.

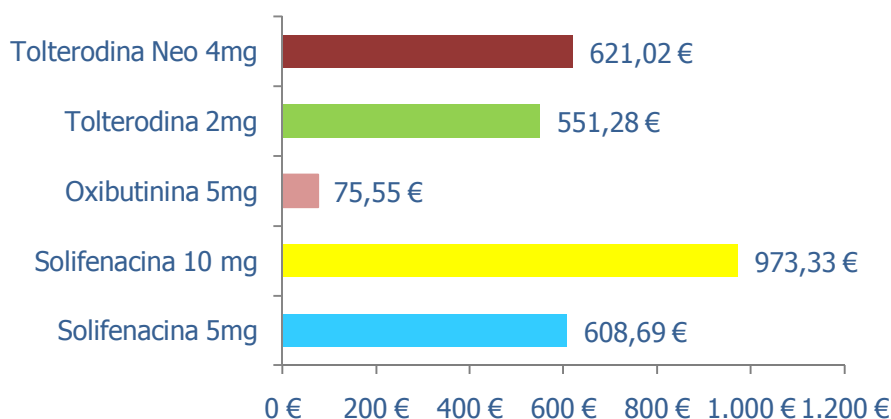
La SLF puede reducir el efecto de los medicamentos que estimulan la motilidad del tubo digestivo, como metoclopramida y cisaprida.

La administraci3n conjunta de SLF con anticonceptivos orales de combinaci3n (etinilestradiol/levonorgestrel), warfarina o digoxina, no ha demostrado interacci3n farmacocinética.

6.- ÁREA ECON3MICA

	SLF 5 mg	SLF 10 mg	Oxibutinina 5 mg	TLD 2 mg	TLD Neo 4 mg
Precio menor + IVA	50,03 €	80,00 €	4,15 €	42,29 €	47,64 €
DDD	5 mg	5 mg	15 mg	4 mg	4 mg
CosteDDD	1,66 €	1,33 €	0,21 €	1,51 €	1,70 €
Coste tto/año	608,69 €	973,33 €	75,55 €	551,28 €	621,02 €

*Fuente: GAIA.- IB. Sistema de informaci3n de la Prestaci3n Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut julio 2009.



* Fuente: GAIA.- IB. Sistema de informaci3n de la Prestaci3n Farmac3utica. Cat3logo Corporativo Ib-Salut julio 2009.

7.- ÁREA DE CONCLUSIONES

7.1 Resumen de los aspectos m3s significativos y propuesta. Lugar en terap3utica.

Los datos publicados hasta el momento muestran que la SLF es m3s eficaz que el placebo en el tratamiento de los s3ntomas de la vejiga hiperactiva y no inferior a la TLD, pero con mayor incidencia de estreñimiento y sequedad de boca.

Ninguno de los ensayos cl3nicos ha valorado como variable principal de medida del porcentaje de pacientes respondedores (reducci3n \geq 50% de episodios) o de curaciones. En los que se ha evaluado como variable secundaria SLF ha demostrado su no inferioridad a TLD (Estudio STAR), y su superioridad a placebo (Karram MM et al.) en el que el porcentaje de curaciones con placebo fue de un 42%.

Los resultados de los metan3lisis publicados hasta el momento no han demostrado diferencias significativas entre los f3rmacos antimuscar3nicos en cuanto a porcentaje de pacientes respondedores ni mejoras en la calidad de vida.

El tratamiento de los s3ntomas de vejiga hiperactiva incluye ejercicios de suelo p3lvico con ayuda de f3rmacos antimuscar3nicos. No existen datos que comparen la SLF con la oxibutinina o frente a alternativas terap3uticas no farmacol3gicas. SLF muestra que es m3s eficaz que placebo pero la magnitud de los efectos es modesta y poco relevante cl3nicamente.

A diferencia de SLF, oxibutinina tiene indicaci3n aprobada en ni3os mayores de 5 a3os, mientras que solifenacina no tiene estudios en poblaci3n pedi3trica.

Debido a que la SLF es m3s selectiva de los receptores muscar3nicos de la vejiga, "te3ricamente" podr3a tener menos efectos adversos que otros f3rmacos del grupo pero con los datos disponibles hasta el momento, esta afirmaci3n no se ha demostrado en los ensayos.

La SLF provoca efectos adversos relacionados con su actividad anticolin3rgica, de car3cter dosis-dependiente y similares a los descritos para el resto de antiespasm3dicos urinarios. En general son de car3cter leve a moderado, siendo el m3s frecuente la sequedad de boca (m3s

de un 20% de los pacientes con la dosis de 10 mg), seguida de estreñimiento, dispepsia, nauseas, dolor abdominal y visi3n borrosa. Los efectos adversos m3s graves son retenci3n urinaria y obstrucci3n intestinal. En el ensayo cl3nico comparativo frente a TLD de liberaci3n retardada, la incidencia de sequedad de boca y estreñimiento fue superior para SLF. La suspensi3n del tratamiento debido a efectos adversos fue del 3,5% para SLF y del 3% para TLD.

En cuanto a su conveniencia, la eficacia del tratamiento de los s3ntomas de la vejiga hiperactiva va a depender del cumplimiento a largo plazo. En este sentido, la administraci3n 3nica diaria de SLF frente a la posolog3a de algunos otros f3rmacos indicados para esta patolog3a (oxibutinina se administra tres veces al d3a y la TLD comprimidos de liberaci3n inmediata dos veces al d3a o TLD Neo de administraci3n 3nica diaria) deber3a suponer una mejora en el cumplimiento. No obstante, hasta el momento no se ha estudiado si esto supone alguna ventaja en la adherencia al tratamiento.

Otro aspecto que condiciona el cumplimiento a largo plazo con estos f3rmacos son los efectos adversos, pero los resultados de los ensayos no han demostrado una mejora en el porcentaje de abandonos por efectos adversos de SLF.

La SLF se metaboliza por el CYP3A4, por lo que son posibles las interacciones con otros sustratos con elevada afinidad por el CYP3A4 e inductores del CYP3A4. Adem3s en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hep3tica moderada en tratamiento simult3neo con un inhibidor potente de CYP3A4. En nuestra comunidad aut3noma, en el a3o 2008 el 70% de las prescripciones de SLF fueron a pacientes > de 65 a3os, en los que el porcentaje de polimediaci3n (≥ 6 f3rmacos) es de 13,45% (datos de pacientes incluidos en receta electr3nica a 31 de Julio de 2009). Por ello cabe plantearse si es necesario iniciar este tratamiento vista la escasa relevancia cl3nica de los resultados y el elevado potencial de interacciones de este f3rmaco.

En cuanto al coste es algo inferior al de TLD de liberaci3n retardada que ha sido el comparador en el estudio STAR, pero es muy superior a otros f3rmacos anticolin3rgicos como oxibutinina o TLD de liberaci3n normal. A pesar de que la dosis recomendada es de 5 mg una vez al d3a, puede aumentarse la dosis a 10 mg para mejorar la eficacia, en caso de buena tolerancia. A estas dosis su coste ser3a muy superior a los f3rmacos actualmente comercializados.

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como: no supone un avance terap3utico

8. - BIBLIOGRAFÍA.

- 1 Ficha Técnica de producto, Vesicare®. Disponible en: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63055&formato=pdf&formulario=FICHAS>. [Consultado el 25 de agosto 2009]
- 2 FDA: full prescribing information an labelling. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/022047s006s007s008lbl.pdf. [Consultado el 25 de agosto 2009]
- 3 Martindale on line. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. 2009 Pharma Editores. S.L. Disponible en: <http://www.imedicinas.com/IMOpen.php?TWfYdGluZGFsZQ%3D%3D&L01EL0hvbWUucGhw&U0k%3D>. [Consultado el 25 de agosto 2009]
- 4 Note for guidance on the Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Urinary Incontinence in Women. CPMP/EWP/18/01. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/001801en.pdf>. [Consultado el 25 de agosto 2009]
- 5 Cardozo L, Lisec M, Millard R, van Vierssen Trip O, Kuzmin I, Drogendijk TE, et al. Randomized, double-blind placebo controlled trial of the once daily antimuscarinic agent solifenacin succinate in patients with overactive bladder. J Urol 2004; 172:1919-24.
- 6 Chapple CR, Rechberger T, Al-Shukri S, Meffan P, Everaert K, Huang M, et al.; YM-905 Study Group. Randomized, double-blind placebo- and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. BJU Int 2004;93:303-10.
- 7 Cardozo L, Hessd3rfer E, Milani R, Arañ3 P, Dewilde L, Slack M, et al; SUNRISE Study Group. Solifenacin in the treatment of urgency and other symptoms of overactive bladder: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, rising-dose trial. BJU Int 2008; 102:1120-7.
- 8 Chapple CR, Martinez-Garcia R, Selvaggi L, Tooze-Hobson P, Warnack W, Drogendijk T et al. ; for the STAR study group. A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. Eur Urol 2005; 48:464-70.
- 9 Karram MM, Toglia MR, Serels SR, Andoh M, Fakhoury A, Forero Schwanhaeuser S. Treatment with solifenacin increases warning time and improves symptoms of overactive bladder: results from VENUS, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Urology 2009; 73:14-8.
- 10 Haab F, Cardozo L, Chapple C, Ridder AM; Solifenacin Study Group. Long-term open-label solifenacin treatment associated with persistence with therapy in patients with overactive bladder syndrome. Eur Urol 2005;47:376-84.
- 11 Chapple CR, Fianu-Jonsson A, Indig M, Khullar V, Rosa J, Scarpa RM, et al; STAR study group. Treatment outcomes in the STAR study: a subanalysis of solifenacin 5 mg and tolterodine ER 4 mg. Eur Urol. 2007;52:1195-203
- 12 Wagg A, Wyndaele JJ, Sieber P. Efficacy and tolerability of solifenacin in elderly subjects with overactive bladder s3ndrome: a pooled an3lisis. Am J Geriatr pharmacother. 2006; 4:292-3
- 13 Cardozo L, Castro-Diaz D, Gittelman M, Ridder A, Huang M. Reductions in overactive bladder-related incontinence from pooled analysis of phase III trials evaluating treatment with solifenacin. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2006;17:512-9.
- 14 Millard RJ, Haslaska M. Efficacy of solifenacin in patients with severe symptoms of overactive bladder: a pooled analysis. Curr Med Res Opin.2006; 22:41-8
- 15 Chapple CR, Khullar V, Gabriel Z, Muston D, Bitoun CE Weinstein D. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2008;54:543-62.
- 16 Abrams P, Swift S. Solifenacin is effective for the treatment of OAB dry patients: a pooled analysis. Eur Urol.2005; 48:483-7
- 17 Brubaker L, FitzGerald MP. Nocturnal polyuria and nocturia relief in patients treated with solifenacin for overactive bladder symptoms. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2007; 18:737-41.
- 18 Khullar V, Chappel C, Gabriel Z, Dooley JA. The effects of antimuscarinics on health-related quality of life in overactivebladder: a systematic review and meta-analysis. Urology 2006;68:38-44.
- 19 Kelleher CJ, Cardozo L, Chapple CR, haab F, Ridder AM. Improved quality of life in patients with overactive bladder symptoms treated with solifenacin. BJU Int 2005;95:81-5.
- 20 MTRAC. Noviembre 2004: Solifenacin for the treatment of urge incontinence episodes. Disponible en : <http://www.keele.ac.uk/schools/pharm/MTRAC/ProductInfo/verdicts/S/Solifenacin.pdf>. [Consultado en octubre 2009].

-
- 21 Solifenacin and darifenacin for overactive bladder. *Med Lett drug ther* 2004;47:23-24.
- 22 Regional Drugs and therapeutics center. New drug evaluation. Solifenacin 2005; 68: Disponible: http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_68_Solifenacin_a.pdf. [Consultado en octubre 2009].
- 23 CEVIME-MIEZ. Solifenacina N3 101-2005. Disponible en: http://www.osanet.euskadi.net/r85-20319/es/contenidos/informacion/innovaciones_terap/es_1221/adjuntos/ficha101_c.pdf. [Consultado en octubre 2009].