

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Tovedeso 3,5 mg comprimidos de liberación prolongada.
Tovedeso 7 mg comprimidos de liberación prolongada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tovedeso 3,5 mg comprimidos de liberación prolongada.

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 3,5 mg de desfesoterodina succinato equivalente a 2,6 mg de desfesoterodina.

Tovedeso 7 mg comprimidos de liberación prolongada.

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 7 mg de desfesoterodina succinato equivalente a 5,2 mg de desfesoterodina.

Excipientes con efecto conocido

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 11,175 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.

Tovedeso 3,5 mg comprimidos de liberación prolongada.

Comprimidos recubiertos, ovalados, biconvexos, de color azul claro, cuyas dimensiones son 11,6 mm x 6,35 mm y marcados en un lado con “3,5”.

Tovedeso 7 mg comprimidos de liberación prolongada.

Comprimidos recubiertos, ovalados, biconvexos, de color azul, cuyas dimensiones son 11,6 mm x 6,35 mm y marcados en un lado con “7”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tovedeso está indicado en adultos para el tratamiento de los síntomas (incluyendo aumento de la frecuencia urinaria y/o de la urgencia y/o de la incontinencia de urgencia) que pueden producirse con el síndrome de vejiga hiperactiva.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos (incluyendo ancianos)

La dosis inicial recomendada es de 3,5 mg una vez al día. Dependiendo de la respuesta individual, la dosis puede aumentarse hasta 7 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 7 mg.

El efecto total del tratamiento se observó entre las 2 y 8 semanas. Por lo tanto, se recomienda reevaluar la eficacia en cada paciente individual tras 8 semanas de tratamiento.

En pacientes con función renal y hepática normal a los que se administre de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A4, la dosis máxima diaria de Tovedeso debe ser 3,5 mg una vez al día (ver sección 4.5).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal y hepática

La siguiente tabla proporciona las dosis diarias recomendadas en pacientes con insuficiencia renal o hepática en ausencia y presencia de inhibidores moderados y potentes del CYP3A4 (ver secciones 4.3, 4.4, 4.5 y 5.2).

		Inhibidores CYP3A4 moderados ⁽³⁾ o potentes ⁽⁴⁾		
		Ninguno	Moderado	Potente
Insuficiencia renal ⁽¹⁾	Leve	3,5 → 7 mg ⁽²⁾	3,5 mg	Debe evitarse
	Moderada	3,5 → 7 mg ⁽²⁾	3,5 mg	Contraindicado
	Severa	3,5 mg	Debe evitarse	Contraindicado
Insuficiencia hepática	Leve	3,5 → 7 mg ⁽²⁾	3,5 mg	Debe evitarse
	Moderada	3,5 mg	Debe evitarse	Contraindicado

(1) TFG leve = 50-80 ml/min; TFG moderada = 30 – 50 ml/min; TFG severa = < 30 ml/min
(2) Se deberá tener cuidado al aumentar la dosis. Ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2.
(3) Inhibidores CYP3A4 moderados. Ver sección 4.5
(4) Inhibidores CYP3A4 potentes. Ver sección 4.3, 4.4 y 4.5.

Tovedeso está contraindicado en sujetos con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de desfesoterodina en niños menores de 18 años.

Los datos actualmente disponibles sobre fesoterodina, profármaco de la desfesoterodina, se describen en las secciones 5.1 y 5.2..

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse una vez al día y deben tragarse enteros con ayuda de algún líquido. Tovedeso puede administrarse con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo (desfesoterodina), fesoterodina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Retención urinaria
- Retención gástrica
- Glaucoma de ángulo cerrado no controlado
- Miastenia gravis
- Insuficiencia hepática severa (Child Pugh C)
- Uso concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 con insuficiencia hepática de moderada a grave o con insuficiencia renal.
- Colitis ulcerosa grave
- Megacolon tóxico

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Tovedeso debe usarse con precaución en los siguientes pacientes:

- Obstrucción significativa del tracto de salida vesical, con riesgo de retención urinaria (p.ej. agrandamiento clínicamente significativo de la próstata debido a hiperplasia benigna prostática, ver sección 4.3).
- Trastornos obstructivos gastrointestinales (p. ej. estenosis pilórica).
- Reflujo gastroesofágico y/o aquellos que toman al mismo tiempo medicamentos (como bisfosfonatos orales) que pueden causar o empeorar la esofagitis.
- Disminución de la motilidad gastrointestinal.
- Neuropatía autónoma.
- Glaucoma de ángulo cerrado controlado.

Se deberá tener precaución al prescribir o ajustar la dosis de desfesoterodina en pacientes en los que se espera una mayor exposición al metabolito activo (ver sección 5.1):

- Insuficiencia hepática (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2)
- Insuficiencia renal (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2)
- Administración concomitante de inhibidores potentes o moderados del CYP3A4 (ver secciones 4.2 y 4.5)
- Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP2D6 (ver secciones 4.5 y 5.2).

Incrementos en la dosis

En pacientes que presenten varios de estos factores, se espera un incremento adicional en la exposición. Es posible que se produzcan reacciones adversas antimuscarínicas dosis-dependiente. En las poblaciones donde la dosis se aumente a 7 mg una vez al día, dicho aumento de dosis deberá ir precedido de una evaluación de la respuesta individual y de la tolerabilidad.

Se deberán descartar las causas orgánicas antes de considerar cualquier tratamiento con antimuscarínicos. No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia en pacientes con hiperactividad del detrusor de origen neurogénico.

Antes del tratamiento con desfesoterodina, deberán valorarse otras posibles causas de micción frecuente (tratamiento de insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Si hay infección del tracto urinario, se debe iniciar el tratamiento médico/tratamiento antibacteriano apropiado.

Angioedema

Se han notificado casos de angioedema durante el tratamiento con fesoterodina, profármaco de la desfesoterodina, y en algunos casos han ocurrido tras la administración de la primera dosis. Algunos casos pueden estar asociados con inflamación de las vías respiratorias superiores y pueden poner en peligro la vida. En caso de que aparezca un angioedema, se debe interrumpir el tratamiento con desfesoterodina y administrar inmediatamente un tratamiento adecuado.

Inductores potentes del CYP3A4

No se recomienda el uso concomitante de desfesoterodina con un inductor potente del CYP3A4 (es decir carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, Hierba de San Juan) (ver sección 4.5).

Prolongación del intervalo QT

Tovedeso se deberá utilizar con precaución en pacientes con riesgo de prolongación del QT (por ejemplo hipocaliemia, bradicardia y administración concomitante de fármacos que se sabe prolonga el intervalo QT) y enfermedades cardíacas relevantes preexistentes (p. ej. isquemia miocárdica, arritmia, insuficiencia

cardiaca congestiva), (ver sección 4.8). Esto debe tenerse presente especialmente cuando se están administrando inhibidores potentes del CYP3A4 (ver secciones 4.2, 4.5 y 5.1).

Excipientes

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacológicas

Se debe tener cuidado cuando se administre desfesoterodina conjuntamente con otros antimuscarínicos y medicamentos que presenten propiedades anticolinérgicas (p. ej. amantadina, antidepresivos tricíclicos, ciertos neurolépticos), ya que ello puede provocar un aumento del efecto terapéutico y las reacciones adversas (p. ej., estreñimiento, boca seca, somnolencia, retención urinaria).

Desfesoterodina puede reducir el efecto de medicamentos que estimulan la motilidad del tracto gastrointestinal, como metoclopramida.

Interacciones farmacocinéticas

Los datos *in vitro* demuestran que el metabolito activo de la fesoterodina no inhibe el CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 o 3A4, ni induce el CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 o 3A4, a concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes. Por lo tanto, es poco probable que desfesoterodina altere el aclaramiento de medicamentos que sean metabolizados por estas enzimas.

Inhibidores del CYP3A4

Inhibidores potentes del CYP3A4

Después de la inhibición del CYP3A4 mediante la administración concomitante de 200 mg de ketoconazol dos veces al día, la C_{max} y el AUC de desfesoterodina aumentaron 2,0 y 2,3 veces en metabolizadores rápidos del CYP2D6, y 2,1 y 2,5 veces en metabolizadores lentos del CYP2D6, respectivamente. Por lo tanto, la dosis máxima de desfesoterodina se debe restringir a 3,5 mg si se utiliza en combinación con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir (incluyendo cualquier tratamiento con inhibidores de la proteasa potenciado con ritonavir), saquinavir, y telitromicina) (ver secciones 4.2 y 4.4)).

Inhibidores moderados del CYP3A4

Después del bloqueo del CYP3A4 mediante la administración concomitante de 200 mg de fluconazol, inhibidor moderado del CYP3A4, dos veces al día durante 2 días, la C_{max} y el AUC de desfesoterodina aumentaron aproximadamente 19% y 27%, respectivamente. No se recomiendan ajustes de dosis en presencia de inhibidores moderados del CYP3A4 (p. ej. eritromicina, fluconazol, diltiazem, verapamilo y zumo de pomelo).

Inhibidores débiles del CYP3A4

No se ha estudiado el efecto de un inhibidor débil del CYP3A4 (p. ej. cimetidina); no se espera que sea superior al efecto del inhibidor moderado.

Inductores del CYP3A4

Después de la inducción del CYP3A4 mediante la administración concomitante de 600 mg de rifampicina una vez al día, la C_{max} y el AUC de desfesoterodina disminuyeron aproximadamente en un 70% y un 75%, respectivamente, después de la administración por vía oral del profármaco de desfesoterodina, fesoterodina 8mg.

La inducción del CYP3A4 puede llevar a niveles plasmáticos subterapéuticos. No se recomienda el uso concomitante con inductores del CYP3A4 (p. ej. carbamazepina, rifampicina, fenobarbital, fenitoína, Hierba de San Juan) (ver sección 4.4).

Inhibidores del CYP2D6

No se ha evaluado clínicamente la interacción con inhibidores del CYP2D6. La C_{max} y el AUC medios de desfesoterodina son del orden de 1,7 y 2 veces mayores, respectivamente, en los metabolizadores lentos del CYP 2D6 en comparación con los metabolizadores rápidos. La administración concomitante de un inhibidor potente del CYP2D6 puede provocar un aumento en la exposición y las reacciones adversas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis a 3,5 mg (ver sección 4.4)

Anticonceptivos orales

La fesoterodina, profármaco de la desfesoterodina, no afecta a la supresión de la ovulación producida por los anticonceptivos hormonales orales. En presencia de fesoterodina, profármaco de la desfesoterodina, no hay ningún cambio en la concentración plasmática de combinaciones de anticonceptivos orales que contengan etinilestradiol y levonorgestrel.

Warfarina

En un ensayo clínico con voluntarios sanos se ha demostrado que fesoterodina, profármaco de la desfesoterodina, 8 mg una vez al día no produce un efecto significativo en la farmacocinética, ni en la actividad anticoagulante de una dosis única de warfarina.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de fesoterodina, profármaco de la desfesoterodina, en mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción animal, la administración oral de fesoterodina a ratones y conejas preñadas durante la organogénesis causó toxicidad fetal con exposiciones maternas entre 6 y 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH), respectivamente, en base al AUC (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para los humanos. No se recomienda utilizar Tovedeso durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la fesoterodina, la desfesoterodina o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana; por lo tanto, no se recomienda dar el pecho durante el tratamiento con Tovedeso.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de fesoterodina sobre la fertilidad en humanos. Los hallazgos en ratones con exposiciones aproximadamente entre 5 y 19 veces la DMRH demuestran un efecto sobre la fertilidad femenina. No obstante, se desconocen las implicaciones clínicas de estos hallazgos en animales (ver sección 5.3). Las mujeres en edad fértil deben ser informadas acerca de la ausencia de datos de fertilidad en humanos, y Tovedeso debe ser administrado una vez considerados los riesgos y beneficios individuales.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Tovedeso sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

Se debe tener cuidado al conducir o utilizar máquinas, debido a la posible aparición de efectos adversos como visión borrosa, mareos y somnolencia (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se evaluó la seguridad de fesoterodina, profármaco de la desfesoterodina, en ensayos clínicos, controlados con placebo, en un total de 2.859 pacientes con síntomas de vejiga hiperactiva, de los cuales 780 recibieron placebo.

Debido a las propiedades farmacológicas de fesoterodina, el tratamiento puede producir efectos antimuscarínicos de leves a moderados como boca seca, ojo seco, dispepsia y estreñimiento. Con poca frecuencia puede producirse retención urinaria.

La única reacción adversa muy frecuente fue boca seca y se produjo con una frecuencia del 28,8% en el grupo de fesoterodina, en comparación con un 8,5% en el grupo placebo. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron durante el primer mes de tratamiento con la excepción de los casos considerados como retención urinaria o con residuo post miccional superior a 200 ml, lo cual puede ocurrir tras un tratamiento de larga duración y que fue más frecuente en varones que en mujeres.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la siguiente tabla se muestra la frecuencia de reacciones adversas que aparecieron durante el tratamiento con fesoterodina, profármaco de la desfesoterodina, en ensayos clínicos controlados con placebo y durante la experiencia postcomercialización.

Las reacciones adversas se incluyen en esta tabla con la siguiente frecuencia según lo establecido: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones			Infección del tracto urinario	
Trastornos psiquiátricos		Insomnio		Estado confusional
Trastornos del sistema nervioso		Mareos, Cefalea	Disgeusia, Somnolencia	
Trastornos oculares		Ojo seco	Visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto			Vértigo	
Trastornos cardiacos			Taquicardia, Palpitaciones	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Garganta seca	Dolor faringolaríngeo, tos, sequedad nasal	
Trastornos gastrointestinales	Boca seca	Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, estreñimiento, náuseas	Molestia abdominal, flatulencia, reflujo gastroesofágico	Hipoestesia oral
Trastornos hepatobiliares			Aumento de la ALT, aumento de la GGT	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			Erupción cutánea, piel	Angioedema, urticaria

			seca, prurito	
Trastornos renales y urinarios		Disuria	Retención urinaria (que incluye sensación de orina residual; trastorno de la micción) dificultad para iniciar la micción	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Fatiga	

Descripción de determinadas reacciones adversas

En los ensayos clínicos con fesoterodina, profármaco de la desfesoterodina, se notificaron casos de marcada elevación de las enzimas hepáticas, pero su frecuencia de aparición no fue diferente con respecto a la del grupo placebo. No está clara la relación con el tratamiento con desfesoterodina.

Se obtuvieron electrocardiogramas de 782 pacientes tratados con 4 mg de fesoterodina, de 785 tratados con 8 mg fesoterodina, de 222 tratados con 12 mg de fesoterodina y de 780 con placebo. El intervalo QT corregido según la frecuencia cardiaca en los pacientes tratados con fesoterodina no fue diferente del observado en los pacientes tratados con placebo. Las tasas de incidencia de QTc \geq 500 ms post basal o el aumento del intervalo QTc de \geq 60 ms es 1,9%, 1,3%, 1,4% y 1,5%, para 4 mg, 8 mg y 12 mg de fesoterodina, y para placebo, respectivamente. La relevancia clínica de estos hallazgos dependerá de los factores de riesgo y susceptibilidad presentes en cada paciente individual (ver sección 4.4).

Se han descrito casos post-comercialización de retención urinaria que requieren cateterización, generalmente durante la primera semana de tratamiento con fesoterodina, profármaco de la desfesoterodina. Principalmente han afectado a pacientes varones de edad avanzada (\geq 65 años) con historia de hiperplasia benigna prostática (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

La sobredosis con antimuscarínicos, incluyendo desfesoterodina puede provocar efectos anticolinérgicos graves. El tratamiento deberá ser sintomático y de soporte. En caso de sobredosis, se recomienda la monitorización electrocardiográfica; se deben adoptar las medidas de soporte habituales para el manejo de la prolongación del intervalo QT. La fesoterodina se ha administrado de forma segura en ensayos clínicos con dosis de hasta 28 mg/día.

En caso de sobredosis de desfesoterodina se debe realizar un lavado gástrico y administrar carbón activado. Los síntomas se tratarán como se indica a continuación:

- Efectos anticolinérgicos centrales graves (p. ej. alucinaciones, excitación grave): administrar fisostigmina.
- Convulsiones o excitación marcada: administrar benzodiazepinas.
- Insuficiencia respiratoria: tratamiento con respiración artificial.
- Taquicardia: administrar betabloqueantes.

- Retención urinaria: efectuar sondaje.
- Midriasis: administrar pilocarpina en gotas oftálmicas y/o colocar al paciente en una habitación oscura.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Preparados urológicos, Antiespasmódicos urinarios, código ATC: G04BD13

Mecanismo de acción

Desfesoterodina es un antagonista competitivo específico de los receptores muscarínicos. Es el principal metabolito activo de la fesoterodina, y se considera el principal principio farmacológico activo de la fesoterodina; fesoterodina es considerado como profármaco de desfesoterodina.

Fesoterodina fumarato se hidroliza rápida y extensamente por esterasas plasmáticas inespecíficas dando lugar a desfesoterodina, derivado 5-hidroximetil (5-HMT). El mecanismo de acción de la fesoterodina es el bloque de los receptores muscarínicos (M1-M5). La afinidad de la desfesoterodina por los receptores muscarínicos es del orden de 2 veces mayor que para la fesoterodina. Dado que la desfesoterodina se forma rápidamente a partir de fesoterodina por escisión de éster, en la mayoría de las especies, la fesoterodina no puede detectarse en el plasma sanguíneo; Sin embargo, se puede detectar desfesoterodina. Este es el caso de varias especies incluyendo humanos y ratones, los ratones son los que más se asemejan a la situación de PK en los seres humanos. En ambas especies, la fesoterodina actúa funcionalmente como un profármaco y la toxicidad es provocada por los efectos antimuscarínicos.

Eficacia clínica y seguridad

Debido a que los derivados de fesoterodina tienen su actividad en su metabolito, desfesoterodina, los datos de fesoterodina son directamente relevantes para la eficacia y seguridad de desfesoterodina. La eficacia de las dosis fijas de fesoterodina 4 mg y 8 mg se evaluó en dos ensayos fase 3, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, de 12 semanas de duración. Se incluyeron pacientes de ambos sexos (79% mujeres, 21% varones) con una edad media de 58 años (rango de edad: 19-91 años). Un 33% de los pacientes eran ≥ 65 años y el 11% eran ≥ 75 años.

Los pacientes tratados con fesoterodina presentaron una reducción media estadísticamente significativa en el número de micciones en 24 horas y en el número de episodios de incontinencia de urgencia en 24 horas al final del tratamiento, en comparación con placebo. De manera similar, la tasa de respuesta (% de pacientes que manifiestan que su situación ha “mejorado enormemente” o “mejorado”, usando una Escala de 4 puntos de Beneficio del Tratamiento) fue significativamente mayor para fesoterodina en comparación con placebo. Además, la fesoterodina mejoró el valor medio del cambio en el volumen eliminado en cada micción, y del número de días de continencia a la semana (ver tabla 1 a continuación).

Tabla 1: Cambios medios desde el inicio hasta el final del tratamiento para las variables principales y secundarias seleccionadas.

Variable	Estudio 1				Estudio 2		
	Placebo	Fesoterodina 4 mg	Fesoterodina 8 mg	Comparador activo	Placebo	Fesoterodina 4 mg	Fesoterodina 8 mg
Número de micciones/24horas#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Basal	12,0	11,6	11,9	11,5	12,2	12,9	12,0
Cambio respecto al basal	-1,02	-1,74	-1,94	-1,69	-1,02	-1,86	-1,94

Valor de p		<0,001	<0,001			0,032	<0,001
Tasa de pacientes que responden al tratamiento (respuesta al tratamiento)#							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Tasa de pacientes que responden	53,4%	74,7%	79,0%	72,4%	45,1%	63,7%	74,2%
Valor de p		<0,001	<0,001			<0,001	<0,001
Número de episodios de incontinencia de urgencia/24 horas							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Basal	3,7	3,8	3,7	3,8	3,7	3,9	3,9
Cambio respecto al valor basal	-1,20	-2,06	-2,27	-1,83	-1,00	-1,77	-2,42
Valor de p		0,001	<0,001			0,003	<0,001
Número de días de incontinencia a la semana							
	N=211	N=199	N=223	N=223	N=205	N=228	N=218
Basal	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,7	0,7
Cambio respecto al basal	2,1	2,8	3,4	2,5	1,4	2,4	2,8
Valor de p		0,007	<0,001			<0,001	<0,001
Volumen eliminado en cada micción (ml)							
	N=279	N=265	N=276	N=283	N=266	N=267	N=267
Basal	150	160	154	154	159	152	156
Cambio respecto al basal	10	27	33	24	8	17	33
Valor de p		<0,001	<0,001			0,150	<0,001

#Variables principales

Electrofisiología cardiaca

Se evaluó exhaustivamente el efecto de 4 mg y de 28 mg de fesoterodina, profármaco de desfesoterodina, sobre el intervalo QT, en un ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y con control positivo (400 mg de moxifloxacino), de grupos paralelos, con tratamiento una vez al día, durante un período de tres días, en 261 sujetos varones y mujeres de edades comprendidas entre 45 y los 65 años. El cambio en el intervalo QTc respecto al valor basal, según el método de corrección de Friedericia, no mostró diferencias entre los grupos de tratamiento y el grupo placebo.

Población pediátrica

La fesoterodina, profármaco de la desfesoterodina, se evaluó en un estudio aleatorizado y abierto que consistió en una fase de eficacia de 12 semanas seguido de una fase de extensión de seguridad de 12 semanas en pacientes pediátricos de 6 a 17 años con hiperactividad neurogénica del detrusor. Se estudiaron dos cohortes. En la cohorte 1, 124 pacientes con un peso >25 kg recibieron una dosis fija de fesoterodina en comprimidos de 4 mg u 8 mg una vez al día o comprimidos de comparador activo oxibutinina XL. En la fase de extensión de seguridad, los pacientes aleatorizados a comprimidos de comparador activo se cambiaron a comprimidos de 4 mg u 8 mg de fesoterodina (asignados por el investigador). En la cohorte 2, 57 pacientes con un peso ≤25 kg recibieron una dosis fija de fesoterodina de 2 mg o 4 mg en la formulación en investigación de cápsulas con gránulos (CCG) una vez al día. En la fase de extensión de seguridad, los pacientes continuaron con la dosis de fesoterodina a la que habían sido aleatorizados. Para la inclusión en el estudio, se requirió que los pacientes tuvieran una enfermedad neurológica estable y una hiperactividad neurogénica del detrusor demostrada clínica o urodinámicamente (ver sección 4.2).

La variable primaria de eficacia para ambas cohortes fue el cambio medio en la capacidad vesical cistométrica máxima (CVCm) en la semana 12 respecto al inicio del estudio. El tratamiento con comprimidos de fesoterodina de 4 mg u 8 mg causó mejoras en la semana 12 respecto al inicio del estudio en la variable principal de eficacia, la CVCm, en los pacientes pediátricos de la cohorte 1, con cambios numéricamente más altos respecto al inicio del estudio para los comprimidos de 8 mg de fesoterodina que para los comprimidos de 4 mg de fesoterodina. El tratamiento con 2 mg y 4 mg de fesoterodina en CCG causó 11 de 16 mejoras en la semana 12 respecto al inicio del estudio en la variable principal de eficacia, la CVCm, en los pacientes pediátricos de la cohorte 2, con cambios numéricamente más altos respecto al inicio del estudio para las CCG de 4 mg de fesoterodina que para las CCG de 2 mg de fesoterodina.

Tabla 2

Valor medio al inicio del estudio y cambio en la semana 12 respecto al inicio del estudio en la capacidad vesical cistométrica máxima (ml)

	Cohorte 1 (peso corporal > 25 kg)			Cohorte 2 (peso corporal ≤ 25 kg)	
	Feso 4 mg comprimido	Feso 8 mg comprimido	Oxibutinina	Feso 2 mg (BIC)	Feso 4 mg (BIC)
	N= 41	N = 41	N =38	N = 25	N =28
Valor de referencia	195,1	173,3	164,1	131,4	126,7
Cambio del valor de referencia (IC 95%)	58,12 (28,84, 83,39)	83,36 (54,22, 117,53)	87,17 (56,82, 117,53)	23,49 (3,03, 43,95)	40,17 (20,84, 59,50)
Valor de p vs Valor de referencia ^a	0,0001	< 0,0001	< 0,0001	-- ^b	-- ^b

Abreviaturas: BIC = perlas en cápsula; IC = intervalo de confianza; Feso = fesoterodina, N = número de pacientes a los que no les falta una medición inicial; vs. = versus.

El valor de referencia se define como la última medición disponible antes del inicio del tratamiento.

^a Basado en un análisis del modelo de covarianza con términos para el grupo de tratamiento, la capacidad cistométrica máxima inicial de la vejiga y el peso inicial. La última observación trasladada/observación inicial se utilizó para imputar los valores faltantes.

^b No se planeó ninguna prueba de hipótesis para la cohorte 2; por lo tanto, no se presentan valores p.

Variables secundarias

El tratamiento con comprimidos de fesoterodina de 4 mg u 8 mg causó mejoras estadísticamente significativas en la variable secundaria de medida urodinámica del volumen de la vejiga en la primera contracción involuntaria del detrusor.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en la fase de eficacia fueron diarrea, sequedad de boca, estreñimiento, dolor abdominal (incluido dolor epigástrico) y cefalea. Estas reacciones adversas de intensidad leve a moderada concuerdan con las propiedades farmacológicas antimuscarínicas de fesoterodina. Se observaron aumentos en la frecuencia cardíaca en pacientes que recibieron fesoterodina que no se relacionaron con síntomas clínicos. En general, el perfil de seguridad en pacientes pediátricos con hiperactividad neurogénica del detrusor fue similar al observado en adultos con síndrome de vejiga hiperactiva.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Desfesoterodina es el metabolito activo del profármaco fesoterodina.

Absorción

No se detectó fesoterodina en plasma tras su administración por vía oral, debido a su rápida y extensa hidrólisis por esterasas plasmáticas inespecíficas.

La farmacocinética de desfesoterodina ha demostrado ser equivalente tras la administración oral de fesoterodina y desfesoterodina en dosis equimolares bajo condiciones de ayuno y alimentación.

Debido al metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad del metabolito activo desfesoterodina es del 52% siguiendo la administración oral de fesoterodina. La farmacocinética de la desfesoterodina es lineal tras la administración de dosis únicas orales de 3,5 mg y 7 mg.

Las exposiciones en estado estacionario de 5-HMT en sujetos adultos sanos después de comprimidos de fesoterodina de 4 mg y 8 mg una vez al día se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3

Resumen de los parámetros farmacocinéticos de la media geométrica [% CV] para el metabolito activo después de la dosificación en estado estacionario de fesoterodina en sujetos adultos sanos, de 18 a 50 años de edad.

Dosis/Formulación	N	C _{max,ss} (ng/ml)	AUC _{tau,ss} (ng*h/ml)
4 mg QD/comprimido	6	1,71 (74,9)	16,39 (69,8)
8 mg QD/comprimido	6	4,66 (43,3)	46,51 (46,8)

Abreviaturas: AUC_{tau,ss} = área en estado estacionario bajo la curva de concentración-tiempo durante el intervalo de dosificación de 24 horas; C_{max,ss} = concentración plasmática máxima en estado estacionario; CV = coeficiente de variación; N = número de pacientes con datos farmacocinéticos; QD = una vez al día.

Los niveles plasmáticos máximos de desfesoterodina se alcanzan después de aproximadamente 5 horas tras la administración de una formulación de liberación prolongada. Se alcanzan niveles plasmáticos terapéuticos tras la primera administración de desfesoterodina. No se produce acumulación después de la administración de dosis múltiples.

La exposición a desfesoterodina se incrementó en un 5-10% después de comer en comparación con el estado de ayuno después de la administración oral de desfesoterodina. Aunque no se pudo demostrar la bioequivalencia entre los dos tratamientos, se considera que la diferencia no es clínicamente relevante.

Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis con respecto a la comida con respecto a la fesoterodina.

Fesoterodina y desfesoterodina muestran una farmacocinética comparable después de la administración del fármaco después de comer y en ayunas, respectivamente.

Distribución

La unión del metabolito activo a las proteínas plasmáticas es baja; aproximadamente el 50% se une a la albúmina y a la alfa-1 glucoproteína ácida. El volumen de distribución medio en el estado estacionario tras infusión intravenosa del metabolito activo es de 169 l.

Biotransformación

Tras su administración por vía oral, fesoterodina se hidroliza rápida y extensamente a su metabolito activo desfesoterodina. Desfesoterodina se metaboliza posteriormente en el hígado a su metabolito carboxi y N-desisopropilo, con participación del CYP2D6 y del CYP3A4. Además, CYP2A6 puede intervenir en la formación del metabolito N-desisopropilo. Los valores medios de C_{max} y AUC del metabolito activo son superiores en 1,7 y 2 veces, respectivamente, en metabolizadores lentos del CYP2D6, en comparación con los metabolizadores rápidos.

No se ha observado interconversión *in vivo* del enantiómero R tras la administración de la R-desfesoterodina en formulaciones de liberación prolongada.

Eliminación

El metabolismo hepático y la excreción renal contribuyen significativamente a la eliminación del metabolito activo. Tras la administración de fesoterodina por vía oral, aproximadamente el 70% de la dosis administrada se recuperó en la orina, como metabolito activo (16%), metabolito carboxi (34%), metabolito carboxi-N-desisopropilo (18%) o metabolito N-desisopropilo (1%), y una cantidad menor (7%) se recuperó en las heces. La vida media terminal del metabolito activo tras administración oral es de aproximadamente 7 horas y su absorción está limitada por la velocidad.

Edad y sexo

En estas subpoblaciones no se recomienda ningún ajuste de la dosis. Las propiedades farmacocinéticas de la desfesoterodina tras la administración oral no se afectan de manera significativa por la edad ni por el sexo.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (TFG 30-80 ml/min), la C_{max} y el AUC de desfesoterodina aumentó hasta 1,5 y 1,8 veces, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. En pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/min), la C_{max} y el AUC aumentaron hasta 2,0 y 2,3 veces, respectivamente.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Chile-Pugh B), la C_{max} y el AUC de la desfesoterodina tras la administración oral de fesoterodina aumentaron 1,4 y 2,1 veces, respectivamente, en comparación con sujetos sanos. No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas de la fesoterodina en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de la desfesoterodina en pacientes pediátricos.

En pacientes pediátricos, de 6 a 17 años de edad con hiperactividad neurogénica del detrusor que pesan 35 kg y son metabolizadores rápidos de CYP2D6 y reciben comprimidos de fesoterodina, se estima que los valores medios de aclaramiento oral aparente, volumen de distribución y tasa de absorción constante de 5-HMT son ser aproximadamente 72 l/h, 68 l y 0,09 h⁻¹, respectivamente. Se estima que la t_{max} y la vida media del 5-HMT son de aproximadamente 2,55 h y 7,73 h, respectivamente. Al igual que los adultos, se estimó que la exposición a 5-HMT en los metabolizadores lentos de CYP2D6 era aproximadamente 2 veces mayor en comparación con los metabolizadores rápidos.

Las estimaciones post hoc de las exposiciones en estado estacionario de 5-HMT en pacientes pediátricos después de comprimidos de fesoterodina de 4 mg y 8 mg una vez al día se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4

Resumen de los parámetros farmacocinéticos de la media geométrica [% CV] para el metabolito activo después de la dosificación en estado estacionario de fesoterodina en pacientes pediátricos con NDO o VHA, con un peso > 25 kg

Edad	Dosis/Formulación	N	C _{max,ss} (ng/ml)	AUC _{tau,ss} (ng*h/ml)
6 a 17 años (pacientes con NDO)	4 mg (QD/comprimido)	32	4,88 (48,2)	57,1 (51,7)
	8 mg (QD/comprimido)	39	8,47 (41,6)	103 (46,2)
8 a 17 años (pacientes con NDO o OAB)	8 mg QD/comprimido	21	7,15 (39,5)	86,4 (44,0)

¹ Dosis con 4 mg una vez al día durante 4 semanas y se aumentó a 8 mg una vez al día durante las siguientes 4 semanas.

Abreviaturas: AUC_{tau,ss} = área en estado estacionario bajo la curva de concentración-tiempo durante el intervalo de dosificación de 24 horas; C_{max,ss} = concentración plasmática máxima en estado estacionario; CV = coeficiente de variación; N = número de pacientes con datos farmacocinéticos; QD = una vez al día.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios no clínicos de farmacología de seguridad, toxicidad general, genotoxicidad y carcinogenicidad, no se han observado efectos clínicamente relevantes con fesoterodina profármaco de la desfesoterodina, excepto los relacionados con el efecto farmacológico del principio activo.

Los estudios de reproducción han demostrado embriotoxicidad baja para dosis cercanas a las dosis tóxicas para la maternidad (aumento en el número de resorciones y de pérdidas pre-implantación y post-implantación).

Se ha observado que concentraciones supraterapéuticas de desfesoterodina inhiben la corriente de K⁺ en los canales hERG -*human ether-à-go-go-related gene*- y prolongan la duración del potencial de acción (repolarización del 70% y 90%) en las fibras de Purkinje caninas aisladas. Sin embargo, en perros no anestesiados, el metabolito activo no tuvo ningún efecto sobre el intervalo QT ni sobre el intervalo QTc, a exposiciones plasmáticas por lo menos 33 veces más altas que la media de la concentración plasmática libre máxima en los humanos que son metabolizadores rápidos, y 21 veces más altas que la determinada en los metabolizadores lentos para el CYP2D6, tras la administración de 8 mg de fesoterodina una vez al día.

En un estudio sobre fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratones, fesoterodina no tuvo efectos sobre la fertilidad masculina y femenina a la dosis más elevada evaluada, 45 mg/kg/día. Con 45 mg/kg/día, se observó una disminución de los cuerpos lúteos, lugares de implantación y fetos viables en ratones hembra tratadas con fesoterodina durante 2 semanas antes del apareamiento y hasta el día 7 de gestación. El nivel sin efecto observable (NOEL) maternal y el NOEL para los efectos sobre la reproducción y desarrollo embrionario temprano fueron ambos 15 mg/kg/día. En base al área bajo la curva (AUC), la exposición sistémica fue de 0,6 a 1,5 veces superior en ratones que en humanos en el MRHD, mientras que en base al pico de concentración plasmática, la exposición en ratones fue de 5 a 9 veces superior.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (Tipo 101)

Povidona 25

Hipromelosa 2208

Microcelac 100 (contiene lactosa monohidrato y celulosa microcristalina)

Estearato magnésico
Hipromelosa 2910
Glicerol 85%
Dióxido de titanio (E171)
Laca aluminio índigo carmín (E132)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C. Conservar en el envase original para proteger para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres aluminio- aluminio que contienen 14, 28, 56, 84, 98, 100 y 112 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura, 11, Edificio Albatros B,
1ª planta, Alcobendas,
28108 Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Febrero 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

06/2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: <http://www.aemps.gob.es>.