

INFORME DE EVALUACIÓN

RANELATO DE ESTRONCIO (DCI)

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

Principio activo:

RANELATO DE ESTRONCIO

Nombre Comercial y presentación:

PROTELOS® (SERVIER)
OSSEOR® (LABORATORIOS ROVI)
2G 28 SOBRES (49,93 €)

Condiciones de dispensación:

Con receta médica.

Fecha de evaluación:

Junio 2005

Fecha de comercialización:

Mayo 2005

Procedimiento de autorización:

Centralizado

Grupo Terapéutico: M05BX OTROS FÁRMACOS QUE AFECTAN ESTRUCTURA Y MINERALIZACIÓN ÓSEA

Resumen:

Ranelato de estroncio es un nuevo fármaco comercializado para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica que actúa aumentando la acción de los osteoblastos (aumentando la formación de hueso) y disminuyendo la resorción ósea (destrucción de hueso).

La eficacia de ranelato de estroncio se ha evaluado en dos ensayos clínicos en fase III frente a placebo.

En el primero de ellos, en el que participaron 1.649 mujeres con una media de edad de 69 años y fractura vertebral previa, se observó una reducción del riesgo del 41% de sufrir una nueva fractura vertebral.

En el segundo ensayo, en el que participaron 5.091 mujeres con una media de edad de 77 años y osteoporosis densitométrica, se observó una reducción del 16% del riesgo de sufrir fractura no vertebral.

Ranelato de estroncio no ha demostrado reducir el riesgo de fractura de cadera. No se han publicado estudios comparativos frente a bisfosfonatos para la osteoporosis postmenopáusica.

Con respecto a la seguridad, los efectos adversos fueron leves y transitorios. No obstante se observó un aumento de la incidencia de tromboembolismo venoso y trastornos neurológicos con respecto a placebo.

Los bisfosfonatos se consideran el tratamiento de elección en osteoporosis postmenopáusica. Alendronato y risedronato reducen el riesgo de fractura vertebral y no vertebral en mujeres postmenopáusicas. Están indicados en mujeres con osteoporosis densitométrica ($< -2,5$ DE) y/o fracturas previas. Los bisfosfonatos a corto-medio plazo no han mostrado efectos adversos graves.

Se recomienda continuar utilizando los bisfosfonatos, tratamiento considerado actualmente de elección en osteoporosis postmenopáusica, por su superioridad en términos de seguridad y su menor coste en relación a ranelato de estroncio y la falta de información disponible para valorar la eficacia del nuevo fármaco.

Indicaciones aprobadas¹:

Tratamiento de la osteoporosis post-menopáusica.

Mecanismo de acción¹:

Aumenta la formación del hueso mediante:

- La replicación de los precursores de los osteoblastos y la síntesis del colágeno.
- La reducción de la resorción ósea al disminuir la diferenciación de los osteoclastos y la actividad de resorción.

Datos farmacocinéticos¹:

Ranelato de estroncio está formado por dos átomos de estroncio estable y una molécula de ácido ranélico.

Ácido ranélico

La absorción, distribución y unión a proteínas plasmáticas son bajas. No se acumula ni se metaboliza. Se elimina rápidamente inalterado por el riñón.

Estroncio

La biodisponibilidad es del 25% (19-27%). La concentración plasmática máxima se alcanza de 3 a 5 horas después de la administración de una dosis de 2 g y el estado estacionario a las dos semanas de tratamiento.

La biodisponibilidad se reduce entre un 60-70 % si se ingiere con calcio o alimentos, en comparación con su administración 3 horas después de las comidas.

La unión a las proteínas plasmáticas es baja (25%). Tiene una elevada afinidad por el tejido óseo. A los 3 años de tratamiento, en muestras de cresta ilíaca, se observa que la concentración ósea del estroncio llega a alcanzar una meseta. No hay datos sobre la cinética de eliminación ósea del estroncio después del tratamiento.

No se metaboliza y por lo tanto no inhibe los enzimas del cit P450.

La eliminación no depende ni de la dosis ni del tiempo. La semivida de eliminación es de 60 horas. Se excreta por el riñón y por el tracto gastrointestinal.

Posología y forma de administración¹:

Posología: 2 g 1 vez al día por vía oral disuelto en un vaso de agua.

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

A pesar de que la suspensión es estable 24 horas después de la preparación, se recomienda tomarla inmediatamente.

Se ha de administrar fuera de las comidas, pero debido a su lenta absorción es preferible administrar el fármaco por la noche, como mínimo dos horas después de la cena.

Se debe administrar conjuntamente suplementos de vit D y Ca si la ingesta nutricional de éstos es deficiente.

Datos de eficacia:

La eficacia de ranelato de estroncio (2 g/día) se ha evaluado en dos ensayos clínicos en fase III frente a placebo: The Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention Study (SOTI) y Treatment of Peripheral Osteoporosis trial (TROPOS).

En los dos estudios se incluyeron mujeres postmenopáusicas (> 5 años) con osteoporosis severa. Durante el periodo de estudio las pacientes recibieron suplementos de Ca y vit D.

Estudio SOTI²

En el estudio SOTI (n= 1.649) las pacientes presentaban como mínimo una fractura vertebral y la edad media fue de 70 años.

La reducción del RR de nueva fractura vertebral fue del 41% ($p < 0,001$).

Estudio TROPOS³

En el estudio TROPOS (n=5.091) las pacientes presentaban una baja DMO de cuello de fémur y en el 55% fracturas previas⁴. La edad media fue de 77 años.

Se diseñó a 5 años pero los resultados corresponden al análisis de los 3 primeros años de tratamiento.

La reducción del RR de fractura no vertebral fue del 16% ($p = 0,04$) y para fracturas no vertebrales graves (cadera, muñeca, pelvis, sacro, costilla, esternón, clavícula, húmero) fue del 19% ($p = 0,031$).

La reducción del RR de fractura de cadera en el subgrupo de pacientes de elevado riesgo (≥ 74 años y con una DMO de cuello de fémur T-score ≤ -3) (n=1.977) fue del 36% ($p = 0,046$).

Análisis combinado SOTI/TROPOS

En las pacientes que tenían 80 años o más en el momento de la inclusión en el estudio (n=895) la reducción del RR de nueva fractura vertebral fue del 32% (RR = 0,68; 95% IC 0,50-0,92)⁴.

En relación a las fracturas no vertebrales el RR de nueva fractura en el análisis conjunto de los dos estudios (n=6.551) fue del 0,85 (95% IC 0,74-0,99) ($p < 0,033$)⁴.

Datos de seguridad:

➤ **Reacciones adversas¹**

La incidencia de efectos adversos de ranelato de estroncio no difirió de la del placebo. Éstos fueron leves y transitorios.

Los efectos adversos más frecuentes son: cefalea, náuseas, diarrea, heces blandas, dermatitis, eccema.

La incidencia anual de tromboembolismo venoso a los 4 años de seguimiento fue del 0,7%; el RR en las mujeres tratadas con ranelato de estroncio respecto al placebo fue del 1,42 (IC: 1,02-1,98; $p = 0,036$).

La incidencia de los trastornos neurológicos también fue superior en las mujeres tratadas con ranelato de estroncio en relación al placebo (trastornos de la consciencia 2,5% vs 2%; pérdida de memoria 2,4% vs 1,9%; crisis convulsivas 0,3% vs 0,1%).

En un 1% de las pacientes tratadas con ranelato de estroncio se observó un incremento de la creatinina (CK) 3 veces superior a los valores normales. En la mayoría de los casos los valores se normalizaron sin modificar el tratamiento.

➤ **Contraindicaciones y precauciones¹**

Contraindicado en hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes y en pacientes con fenilcetonuria.

Se desaconseja su uso en pacientes con insuficiencia renal grave (< 30 ml/min).

En pacientes con insuficiencia renal crónica se aconseja una evaluación periódica de la función renal.

En pacientes con un riesgo elevado de tromboembolismo venoso se prestará atención a los signos y síntomas del mismo, adoptando las medidas preventivas pertinentes.

El estroncio interfiere en las determinaciones de las concentraciones sanguíneas y urinarias del calcio si se realizan por métodos colorimétricos.

➤ **Interacciones con alimentos y/o medicamentos¹**

La absorción disminuye con los alimentos, la leche y los productos lácteos.

Los antiácidos pueden reducir ligeramente la absorción de ranelato de estroncio, por ello se aconseja administrarlos como mínimo dos horas después de la administración de ranelato de estroncio. Si esta pauta de administración no es posible pueden administrarse conjuntamente.

Cuando se administran tetraciclinas o quinolonas se debe suspender el tratamiento con ranelato de estroncio debido a que la formación de complejos a nivel gastrointestinal puede reducir la absorción de estos antibióticos.

Ranelato de estroncio no interacciona con:

Antiinflamatorios no esteroideos (incluido el ácido acetil salicílico), paracetamol, antagonistas H₂, inhibidores de la bomba de protones, diuréticos, digoxina, y glucósidos digitálicos, nitratos orgánicos y otros vasodilatadores para enfermedades cardíacas, antagonistas del calcio, betabloqueantes, IECA, ARA II, beta 2 adrenérgicos, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, estatinas, fibratos y benzodiazepinas.

➤ **Utilización en grupos especiales¹**

- Embarazo: no hay datos clínicos de su uso en mujeres embarazadas, por tanto no se recomienda su uso.
- Lactancia: se excreta por la leche, por tanto no se recomienda su uso en mujeres lactantes.
- Niños y adolescentes: se desconoce la eficacia y seguridad en este grupo de edad y por tanto se desaconseja su uso.

RESUMEN ANALISIS COMPARATIVO (alendronato/risedronato/etidronato)

Los bisfosfonatos se consideran el tratamiento de elección en osteoporosis postmenopáusica⁵. Alendronato y risedronato reducen el riesgo de fractura vertebral y no vertebral. Están indicados en mujeres con osteoporosis densitométrica (< -2,5% DE) y/o fracturas previas⁶.

Los bisfosfonatos a corto medio plazo no han mostrado efectos adversos graves⁶.

1. Eficacia

La eficacia de ranelato de estroncio se ha evaluado en dos estudios frente a placebo. No se han publicado estudios comparativos frente a otros tratamientos farmacológicos para la osteoporosis postmenopáusica como los bisfosfonatos.

El estudio SOTI evidencia que ranelato de estroncio es eficaz en la reducción de nuevas fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis severa y con fracturas vertebrales previas. La magnitud del efecto podría ser comparable al obtenido con los bisfosfonatos^{4,6,7}, pero faltan estudios comparativos directos para poder confirmarlo.

El estudio TROPOS fue diseñado a 5 años. Los resultados obtenidos de reducción de fracturas no vertebrales en estos primeros tres años de seguimiento se encuentran en el límite de la significación estadística y son inferiores a los obtenidos con los bisfosfonatos^{6,7}. Se deberá esperar a la finalización del estudio para poder valorar la eficacia de ranelato de estroncio en la prevención de fracturas no vertebrales.

Los resultados sobre la incidencia de fractura de cadera obtenidos en el estudio TROPOS en el subgrupo de población de mujeres de riesgo elevado podrían ser comparables a los de los bisfosfonatos⁴.

CONCLUSIÓN: no evaluable por falta de estudios comparativos directos.

2. Seguridad

Se observó una mayor incidencia en relación al placebo de tromboembolismo venoso (3,3 vs 2,2%), incluyendo embolia pulmonar desconociéndose la causa de este efecto. Es necesario estudiar este efecto con más precisión para poder evaluar su riesgo.

La incidencia de efectos adversos relacionados con el sistema nervioso central fue superior en relación al placebo. Si tenemos en cuenta la población de destino del fármaco, son efectos adversos que deben tenerse en cuenta ya que podrían empeorar un cuadro previo.

La importancia clínica del efecto de ranelato de estroncio sobre los niveles de la CK es mínima, pero es importante destacar que no disponemos de información sobre el posible riesgo de rabdomiólisis.

Se desconoce el efecto tóxico a largo plazo de los depósitos de estroncio a nivel óseo.

CONCLUSIÓN: inferior

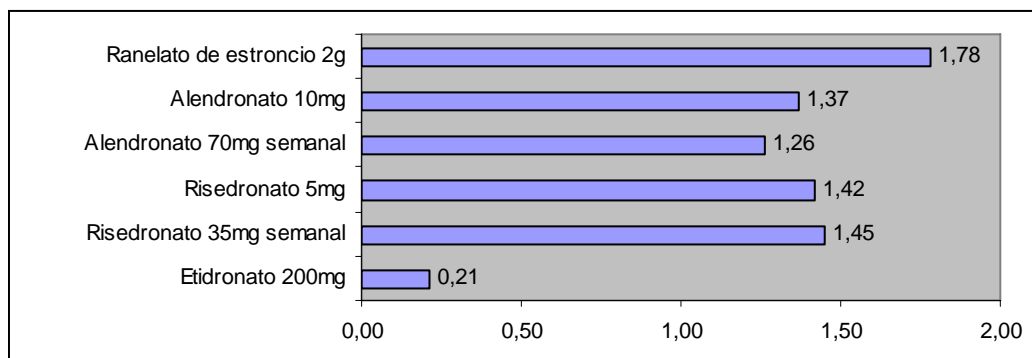
3. Pauta

La administración de ranelato de estroncio es más cómoda para el paciente que la de los bisfosfonatos.

CONCLUSIÓN: superior

4. Coste

Coste/tratamiento/día (€): Tabla comparativa



CONCLUSIÓN: superior

Dictamen

Se recomienda continuar utilizando los bisfosfonatos, tratamiento considerado actualmente de elección en osteoporosis postmenopáusica, por su superioridad en términos de seguridad y su menor coste en relación a ranelato de estroncio y la falta de información disponible para valorar la eficacia del nuevo fármaco.

Bibliografía

1. Ficha técnica de PROTELOS®. [Fecha de consulta 27/09/2005]. Disponible en: <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>
2. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of Strontium Ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2004; 350:459-468.
3. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Diaz Curiel M, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium Ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(5):2816-2822.
4. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR)-Protelos®. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/protelos/protelos.htm>.
5. Nationale Institute for Clinical Excellence. Biphosphonates (alendronate, etidronate, risedronate), selective oestrogen receptor modulators (raloxifene) and parathyroid hormone (teriparatide) for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. *Technology Appraisal 87*, Jan 2005. <http://www.nice.org.uk/pdf/TA087guidance.pdf>.
6. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
7. Prescrire Rédaction. Strontium (ranélate). Ostéoporose post-ménopausique: trop d'inconnues. *Rev Prescrire*. 2005; 25(263):485-491.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña y Euskadi.

Estudio	Diseño	Duración (años)	Población		Tratamientos	Medida de resultado	Magnitud del efecto. Significación estadística	Observaciones	Calidad del estudio (escala Jaddad)
			Características	Tamaño(n)					
Reginster et al. 2005 (TROPOS) Financiado por Servier.	ECA DC CP MC	5 Resultados a 3 años	- Mujeres posmenopáusicas con DMO de cuello de fémur T-score < -2,5. - Edad igual o superior a 74 años o entre 70-74 con algún factor de riesgo de fractura Población media: 77 años; la población de alto riesgo de fractura 80 años	5.091 RE= 2.554 PCBO= 2.537 Población ITT: 4.932 El 35% de los pacientes abandonaron el ensayo	Ranelato de estroncio 2g/día Placebo	Variable principal: Reducción del RR de fractura no vertebral Variables secundarias: Reducción del RR de fractura no vertebral grave Reducción del RR de fractura de cadera Reducción del RR de fractura de cadera en el subgrupo de riesgo elevado (N=1.977) Reducción del RR de fractura vertebral Reducción del RR de fractura vertebral con antecedentes previos Reducción del RR de fractura vertebral sin antecedentes previos Incremento de la DMO	16% (RR = 0,84; 95% IC (0,702-0,995); p=0,04) 19% (RR = 0,81; 95% IC (0,66-0,98); p=0,031) No dif significativas con placebo 36% (RR = 0,64; 95% IC (0,412-0,997); p=0,046) 39% (RR = 0,61; 95% IC (0,51-0,73); P<0,001) 32% (RR = 0,68; 95% IC (0,53 – 0,85); p<0,001) 45% (RR = 0,55; 95% IC (0,42-0,72); P<0,001) Cuello de fémur 8,2% (95% IC (7,7-8,7); p<0,001) Cadera 9,8% (95% IC (9,3-10,4); p<0,001)	Las pacientes recibieron suplementos de Ca y vit D, en función del grado de deficiencia, hasta su normalización. Durante el estudio continuaron recibiendo suplementos de Ca y vit D. Análisis de los resultados a los 3 años. Análisis por ITT modificado: pacientes que han tomado al menos una dosis del medicamento y con una visita de asesoramiento. El estudio no fue diseñado ni tiene poder suficiente para demostrar diferencias en fractura de cadera.	3
Meunier et al. 2004 (SOTI) Financiado por Servier.	ECA DC CP MC	3	Mujeres posmenopáusicas (>5 años) de edad igual o superior a 50 años con al menos una fractura vertebral y una DMO lumbar ≤ 0.840 g/cm ² Población media: 69 años y 21 años desde la menopausia	1.649 RE= 828 PCBO=821 Población ITT: 1.442	Ranelato de estroncio 2g/día Placebo	Variable principal: Reducción del RR de nueva fractura vertebral Variables secundarias: Reducción del RR de fractura clínica (fractura asociada a dolor de espalda y/o pérdida ≥ 1 cm de altura) Incremento de la DMO	41% (RR = 0,59; 95% IC (0,48-0,73); p<0,001) NNT = 9 (95% IC (6-14)) 38% (RR = 0,62; 95% IC (0,47-0,83); p<0,001) Lumbar 14,4% Cuello de fémur 8,3% Cadera 9,8%	Las pacientes recibieron suplementos de Ca y vit D, en función del grado de deficiencia, hasta su normalización. Durante el estudio continuaron recibiendo suplementos de Ca y vit D. Análisis por ITT modificado: pacientes que han tomado al menos una dosis del medicamento y con una radiografía espinal	3

ECA: Ensayo clínica aleatorizado
DC: doble ciego
CP: controlado frente placebo
MC: multicéntrico

RE: Ranelato de estroncio
PCBO: placebo
DMO: densidad mineral ósea

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Anabel Giménez Robredo. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.