



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE  
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



## INFORME DE EVALUACIÓN

<b>Nueva presentación:</b>	<b>RISEDRONATO</b> <b>75 mg 2 días consecutivos/mes</b>
Nombre comercial y presentación:	ACTONEL® (Sanofi-Aventis) ACREL® (Procter and Gamble Pharmaceuticals) 75 mg 2 comprimidos recubiertos (34,66 €)
Condiciones de dispensación:	Receta médica
Fecha de evaluación:	Junio 2009
Fecha de comercialización:	Abril 2009
Procedimiento de autorización:	Reconocimiento mutuo
Código ATC:	M05BA07

### INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas.

### CONTRAINDICACIONES<sup>1</sup>

Hipocalcemia.  
Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min).

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

El risedronato es un bisfosfonato que inhibe la actividad osteoclástica del tejido óseo y disminuye el intercambio y la resorción ósea.

### FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

La absorción tras una dosis oral es relativamente rápida (tm<sub>ax</sub> ~ 1 hora) y es independiente de la dosis. La biodisponibilidad oral disminuye cuando el risedronato se administra junto con alimentos. La ingesta con agua dura, disminuye la biodisponibilidad en un 60% en comparación con agua blanda.

No hay evidencia de metabolismo sistémico del risedronato, y aproximadamente la mitad de la dosis absorbida se excreta por la orina en un plazo de 24 horas. El risedronato no absorbido se elimina inalterado por las heces.

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

La dosis recomendada en adultos es un comprimido de 75 mg por vía oral, administrado durante dos días consecutivos al mes. El primer comprimido debe tomarse el mismo día de cada mes, seguido del segundo comprimido al día siguiente.

- La absorción de risedronato de sodio se ve afectada por la comida y por cationes polivalentes (calcio, magnesio, hierro y aluminio), por lo que las pacientes deberán tomarlo antes del desayuno: al menos 30 minutos antes de la primera ingesta del día de alimentos, de otros medicamentos o líquidos (distintos del agua corriente).

- El comprimido debe tragarse entero (no debe chuparse ni masticarse) con un vaso de agua del grifo de al menos 120 ml (nunca con agua mineral) en posición erguida. Las pacientes no deben tumbarse al menos durante 30 minutos después de haber tomado el comprimido.
- En caso de olvido de una dosis, la paciente deberá tomar un comprimido en la mañana siguiente al día en que recuerde que olvidó la dosis, a no ser que falten 7 días o menos para la administración de la siguiente dosis, en cuyo caso esperará y continuará tomando las dosis en la fecha originalmente programada. No deben tomarse tres comprimidos la misma semana.
- Deberá considerarse la administración de suplementos de calcio y vitamina D si la ingesta en la dieta no es suficiente.

## EFICACIA CLÍNICA

La autorización de la formulación de risedronato 75 mg en pauta de 2 días consecutivos/mes para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, que se comercializa ahora en España, se basa en los resultados de un solo estudio<sup>2</sup>, en el que se compara con risedronato oral 5 mg/día.

En este ensayo aleatorizado, doble-ciego, de no inferioridad, y de 2 años de duración, participaron 1.229 mujeres posmenopáusicas con una media de edad de 65 años. La **variable principal de eficacia** fue el % de cambio en la densidad mineral ósea (**DMO**) lumbar a los 12 meses (aunque el ensayo está diseñado a dos años, se han publicado los resultados al año de realización).

Las mujeres podían recibir suplementos de calcio 1000 mg y vitamina D 400-800 UI al día, dependiendo de la práctica habitual de su médico y las presentaciones disponibles en cada país.

Los resultados muestran que risedronato oral 75 mg 2 días consecutivos/mes no es inferior a risedronato oral 5 mg diario, respecto al aumento de la DMO lumbar. Diferencia 0,214 (IC 95% -0,189 a 0,618); el límite superior 0,618 es menor a 1,5% (margen de no inferioridad predefinido). La selección de este margen de no inferioridad se obtiene a partir de 2 ECA de risedronato 5mg/día frente a placebo, con diferentes criterios de inclusión, diferentes poblaciones y variables principales de eficacia. El valor clínico de este margen no se explica.

Por el momento, no se ha publicado ningún ensayo en el que risedronato 75 mg oral 2 días consecutivos/mes reduzca la incidencia de fracturas vertebrales o no vertebrales; sin embargo, debido a que risedronato 5 mg diario sí lo ha hecho, y dado que la forma de 75 mg 2 días consecutivos/mes mostró ser no inferior al diario, se asume su eficacia en la reducción de fracturas vertebrales y de cadera. No se ha medido como variable principal el % de respondedores (requerido por la EMEA para este tipo de ensayos).

La evidencia que avala la eficacia de los bisfosfonatos, incluyendo risedronato, en mujeres mayores de 80 años es limitada<sup>1</sup>.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas (RAM)

En el ensayo comparativo<sup>2</sup>, risedronato 75 mg presenta más efectos adversos graves que risedronato 5 mg (7,5% vs 4,7%), aunque esto no ocasiona más retiradas ni más reacciones moderadas-graves en el tracto gastrointestinal. Se registraron los siguientes eventos adversos relacionados con la medicación:

> 10%: artralgias, dolor de espalda.

> 5%: dispepsia, estreñimiento, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, infección del tracto urinario, nasofaringitis, dolor abdominal alto, dolor en extremidades. Los síntomas pseudogripales fueron más frecuentes con risedronato 75 mg.

En el ensayo clínico se produjeron 5 muertes (2 en R75 y 3 en grupo de R5), que los autores consideraron no relacionadas con el tratamiento.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han notificado durante el uso postcomercialización de risedronato (frecuencia desconocida)<sup>1</sup>:

Trastornos oculares: iritis, uveítis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: osteonecrosis de mandíbula.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: hipersensibilidad y reacciones de la piel, incluyendo angioedema, rash generalizado y reacciones bullosas de la piel, algunas graves incluyendo casos aislados de síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones anafilácticas.

**Advertencias y precauciones<sup>1</sup>**

Los bisfosfonatos se han asociado con esofagitis, gastritis, úlceras esofágicas y úlceras gastroduodenales. Por lo tanto, se deberá prestar atención en pacientes con:

- Antecedentes de trastornos esofágicos, retraso en el tránsito o vaciado, p.ej. estenosis o acalasia.
- Que no puedan permanecer en posición erguida durante al menos 30 minutos tras la toma del comprimido.
- Problemas gastrointestinales superiores o esofágicos activos o recientes.

La hipocalcemia, así como otros problemas del metabolismo óseo y mineral, deben ser tratados antes de iniciar la terapia con risedronato.

Se han descrito casos de osteonecrosis maxilar, generalmente asociados a una extracción dental y/o infección local (incluida osteomielitis) en pacientes con cáncer que recibían bisfosfonatos por vía parenteral y también en pacientes con osteoporosis en tratamiento con bisfosfonatos por vía oral.

Antes de iniciar el tratamiento con bisfosfonatos en pacientes con factores concomitantes de riesgo (por ejemplo, cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticoides o poca higiene dental), se debe considerar un examen dental con las apropiadas medidas preventivas. Mientras dure el tratamiento, estos pacientes deberían evitar cirugía dental preventiva, en la medida de lo posible.

Para aquellos pacientes que requieran cirugía dental, no hay datos que sugieran que la retirada del tratamiento con bisfosfonatos reduzca el riesgo de osteonecrosis maxilar.

**Interacciones<sup>1</sup>**

Los medicamentos que contengan cationes polivalentes (tales como calcio, magnesio, hierro y aluminio) pueden interferir en la absorción de risedronato.

Las interacciones metabólicas son consideradas poco probables, puesto que risedronato no inhibe las isoenzimas principales del citocromo P450 y se fija poco a proteínas.

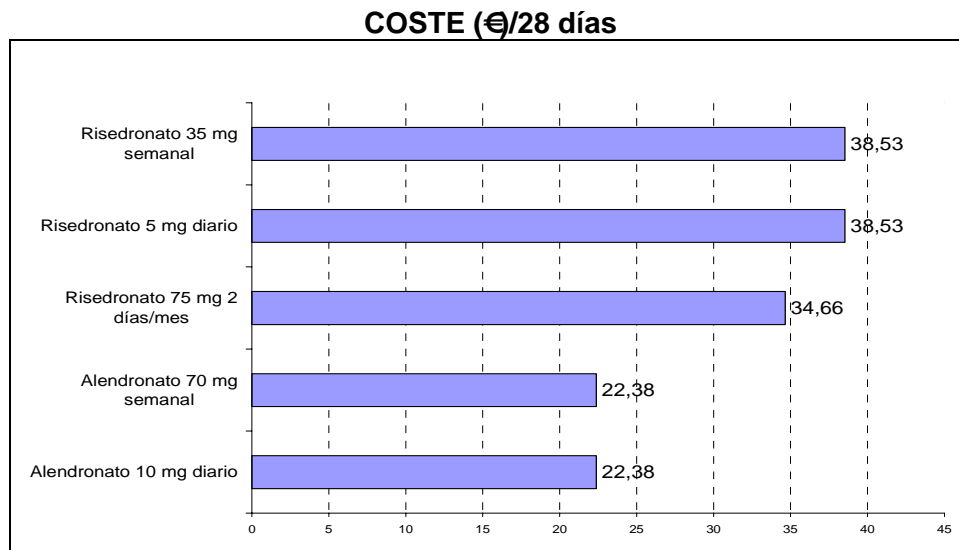
**PAUTA**

Risedronato 75 mg presenta la ventaja de administrarse 2 días consecutivos al mes frente a la administración diaria o semanal de alendronato y risedronato (únicos bisfosfonatos que han demostrado una disminución del riesgo de fracturas vertebrales y de cadera).

No obstante, se desconoce si con una administración de 2 días al mes se consigue una mejor adherencia al tratamiento que con una frecuencia de administración semanal. De hecho, aunque en la publicación del ensayo se comenta que se ha observado un cumplimiento similar entre la pauta diaria y la pauta de 2 días al mes, esto no es valorable al tratarse de un ensayo de diseño doble ciego donde los pacientes necesariamente debían recibir la misma pauta.

Esta pauta de dosificación es un paso intermedio hacia la pauta de risedronato 150 mg 1 vez al mes, ya comercializada en otros países.

## COSTE



\* Costes de Alendronato calculados con precio de referencia (22,38 €).

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Los fármacos de elección en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica son alendronato y risedronato, que han demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera<sup>3,4</sup>. La reducción del riesgo de fracturas de cadera se observó en mujeres mayores de 65 años y con fractura vertebral previa.

El tratamiento de la osteoporosis con bisfosfonatos supone una forma de administración incómoda para las pacientes y de manera crónica. Cualquier medida para facilitar la adherencia haciendo más cómoda su administración, podría ser una ventaja. No obstante, se desconoce si con una administración de 2 días al mes se consigue una mejor adherencia al tratamiento que con una frecuencia de administración semanal.

Hasta la aparición de esta nueva presentación de 2 comprimidos consecutivos al mes, el bisfosfonato con mejor relación coste/eficacia es alendronato semanal, ya que, habiendo demostrado eficacia en reducción de fracturas vertebrales y de cadera, tiene el menor precio/envase, al disponer de genérico. La nueva presentación de risedronato 75 mg resulta en un coste de tratamiento sensiblemente más caro (55% más caro que alendronato semanal). Habrá que valorar si esta mejora en la pauta (2 administraciones cada 28 días en lugar de 4) compensa el incremento de coste en el tratamiento. Por el momento no hay datos para realizar esta valoración.

Esta pauta de dosificación es un paso intermedio hacia la pauta de risedronato 150 mg 1 vez al mes, ya comercializada en otros países.

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármaco comparador:** ALENDRONATO, RISEDRONATO diarios y semanales

1. Eficacia – SIMILAR en DMO
2. Seguridad – INFERIOR
3. Pauta – TEÓRICAMENTE SUPERIOR (2 días al mes frente a semanal o diario). Parece más cómodo pero no se sabe con cual se dará un mejor cumplimiento.
4. Coste – SUPERIOR AL ALENDRONATO diario o semanal. INFERIOR A RISEDRONATO diario o semanal

## CONCLUSIÓN

Risedronato 75 mg administrado en 2 días consecutivos al mes es un bisfosfonato ya comercializado anteriormente en presentaciones diaria y semanal. La indicación aprobada es el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con elevado riesgo de fracturas.

En un único ensayo clínico comparativo con risedronato en pauta diaria (5 mg/día), ha demostrado eficacia no inferior medida en términos de densidad mineral ósea. Aunque no se han publicado ensayos con resultados de reducción de fracturas, tanto la FDA como la EMEA asumen que la eficacia demostrada para risedronato 5 mg/día se mantiene en la formulación de 75 mg 2 días consecutivos/mes.

Risedronato 75 mg presenta más efectos adversos graves que risedronato 5 mg, aunque ambos regímenes de dosificación fueron comparables tanto en la incidencia de abandonos debidos a efectos adversos como en la incidencia de efectos adversos del tracto gastrointestinal.

El bisfosfonato con mejor relación coste/eficacia es alendronato semanal, ya que, ha demostrado eficacia en reducción de fracturas vertebrales y de cadera, y tiene el menor precio/envase, al disponer de genérico. La nueva presentación de risedronato 75 mg presenta una ventaja en la pauta (2 administraciones cada 28 días en lugar de 4) a un coste de tratamiento sensiblemente más caro (55% más caro que alendronato semanal). Habrá que valorar si esta mejora en la pauta compensa el incremento de coste en el tratamiento. Por el momento no hay datos para realizar esta valoración.

**FRASE RESUMEN:** “Continuar utilizando alendronato semanal, porque risedronato 75 mg 2 días consecutivos al mes no ha demostrado mejorar la adherencia al tratamiento y su coste es superior.”

## CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ¿?

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

*La 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.*

*Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.*

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaneda. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ficha técnica de ACTONEL® 75 mg (Sanofi-Aventis) y ACREL® (Procter and Gamble Pharmaceuticals)
2. Delmas PD, Benhamou CL, Man Z, Tlustochowicz W, Matzkin E, Eusebio R, et al. Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: efficacy and safety results. *Osteoporos Int.*2008;19:1035-45.
3. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 160 (2008). Disponible en: [www.nice.org.uk/TA160](http://www.nice.org.uk/TA160)
4. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 161 (2008). Disponible en: [www.nice.org.uk/TA161](http://www.nice.org.uk/TA161)

## ANEXO 1. ESTUDIOS

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (criterios de inclusión de los pacientes)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (endpoint)	Resultados (tamaño / valores p / intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p><b>Delmas PD, et al. Osteoporosis Int 2008;190:1039-45 (Ref 2)</b></p> <p>Financiado por Procter &amp; Gamble Pharmaceuticals y Sanofi-Aventis</p>	<p><b>Estudio de no-inferioridad, multicéntrico, internacional, randomizado, doble-ciego, fase III. Grupos paralelos con control activo. Duración 2 años (datos de 1 año)</b></p> <p><b>Objetivos:</b> 1.- Evaluar la no-inferioridad de la pauta de risedronato 75 mg 2 días consecutivos al mes comparado con la pauta de risedronato 5 mg diario, medido en términos de incremento de masa ósea en columna lumbar en mujeres postmenopáusicas.</p> <p>2.- Eficacia y seguridad de R75 2 días consecutivos al mes para incrementar la masa ósea en cadera y disminución de resorción ósea.</p>	<p><b>1.229 aleatorizadas y tratadas</b></p> <p><b>Inclusión:</b> mujeres mayores de 50 años con menopausia durante al menos 5 años, con osteoporosis (en columna lumbar T-score &lt;2,5 DE, y &lt;2,0 DE en mujeres con al menos 1 fractura vertebral).</p> <p><b>Exclusión:</b> Tratamiento con algún medicamento con actividad sobre hueso en los 3 meses previos. Abuso de drogas o alcohol. Índice de masa corporal &gt;32 Kg/m<sup>2</sup>.</p> <p><b>Características basales:</b> Edad media 65 años. La media de T-scores basales en columna lumbar es de -3,2. Aprox 30% tenía al menos 1 fractura prevalente</p>	<p><b>Aleatorización 1:1</b></p> <p>- <b>Risedronato 75 mg 2 días consecutivos al mes (n=616)</b></p> <p>- <b>Risedronato 5 mg diarios (n=613)</b></p> <p>Se permitieron suplementos de Calcio 1.000 mg y vit D 400-800 UI</p>	<p><b>Eficacia:</b> <b>Variable primaria:</b></p> <p>% medio de cambio de DMO en columna lumbar a los 12 meses sobre nivel basal</p> <p><b>Seguridad:</b> Examen físico al inicio y a los 12 meses. Signos vitales y eventos adversos en todas las visitas programadas. Análisis de Ca sérico, función hepática, hematología y análisis de orina.</p> <p><i>Método de medida de DMO: Rayos X anterior/posterior y lateral de columna lumbar, Rayos X lateral de columna torácica y DXA.</i></p>	<p><b>Eficacia:</b> <b>Variable primaria:</b></p> <p>Análisis de no inferioridad: 0,214 (IC 95% - 0,189 a 0,618) 0,618 es menor 1,5%. NO inferior. (margen predefinido 1,5%)</p> <p>Datos confirmados en análisis PP y ITT (no dan estos datos en la publicación)</p> <p>R75 2DCM (3,4% + 0,16) R5D (3,6%+ 0,15). Cambios ES respecto a nivel basal en ambos grupos.</p> <p><b>Seguridad:</b></p> <p>Perfil de seguridad global similar en ambos grupos, diferencias NS. Eventos adversos por medicación: &gt; 10%: artralgias (10,4% vs 9,5%), dolor de espalda (8,8% vs 10,8%), &gt;5%: dispepsia, estreñimiento, náuseas, dolor de cabeza, diarrea, infección tracto urinario, nasofaringitis, dolor abdominal alto, dolor en extremidades. Gripe y síntomas gripales más frecuentes con R75. 5 muertes en total del estudio (2 en R75 y 3 en R5), consideradas no relacionadas con tratamiento.</p> <p><b>Abandonos:</b> 15% (aprox 9% en cada grupo por eventos adversos).</p>	<p>DC: 1 Aleat: 1 Pérd: 1 DC OK: 0 Aleat OK: 0</p> <p>TOTAL : 3 PUNTOS</p>

DE: desviación estándar; DMO: densidad mineral ósea; ITT: Intención de tratar; NS: no estadísticamente significativo; PP: por protocolo; R75 2 DCM: risedronato 75 mg 2 días consecutivos/mes; R5D: risedronato 5 mg/día;