

Red Centinela de evaluación de nuevos principios activos

RANELATO DE ESTRONCIO

Nº 5 / 2005

Nuevo medicamento para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con un mecanismo de acción dual: aumenta la formación ósea y reduce su resorción.

MECANISMO DE ACCIÓN⁽¹⁾

Ranelato de estroncio está formado por **dos átomos de estroncio** (presente de manera natural en cada gramo de hueso) y **una molécula de ácido ranélico**, que ejerce de transportador. Se desconoce el mecanismo de acción exacto del fármaco. A corto plazo, los átomos de estroncio se adsorben en el tejido óseo quedando unidos durante años.

El ranelato de estroncio es el primer medicamento que en condiciones in vitro **aumenta la formación de hueso y e inhibe la resorción ósea.**

INDICACIONES⁽¹⁾

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, con el fin de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera.

**POSOLOGÍA**⁽¹⁾

El medicamento se presenta como un **granulado para suspensión oral**. La posología recomendada es de un sobre de **2g al día, con un poco de agua**. La absorción disminuye con alimentos, leche y productos lácteos, de modo que se recomienda separar su **administración al menos dos horas después de las comidas**, y **preriblemente antes de acostarse**. Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si el aporte dietético no es suficiente.

Pacientes con insuficiencia renal: en la insuficiencia renal leve o moderada no se requiere ajuste de dosis, pero en las pacientes con insuficiencia renal grave no se recomienda su administración.

Pacientes con insuficiencia hepática: como el ranelato de estroncio no se metaboliza, las pacientes con insuficiencia hepática no precisan ajuste posológico.

FARMACOCINÉTICA⁽¹⁾

Tras la administración de 2 g al día, el ranelato de estroncio presenta una biodisponibilidad de aproximadamente un 25%, alcanzando la concentración plasmática máxima a las 3-5 horas.

EFFECTOS SECUNDARIOS⁽¹⁾

Las reacciones adversas más frecuentes aparecidas en los pacientes de estudio fueron las **náuseas y diarrea**. Con menor incidencia se observaron casos de dermatitis, eccema y cefaleas.

También se observó en los estudios una mayor incidencia anual de **tromboembolia venosa (TEV)** en las pacientes en tratamiento con ranelato de estroncio. Se desconoce la causa de este hallazgo y debe utilizarse con precaución en pacientes con un riesgo elevado de TEV.

**CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES**⁽¹⁾

- El ranelato de estroncio está contraindicado para aquellas pacientes con hipersensibilidad al principio activo.
- Contiene **una fuente de fenilalanina** que puede resultar nociva para las personas con fenilcetonuria.
- Al no disponer de datos sobre la seguridad ósea en pacientes con **insuficiencia renal grave** tratadas con ranelato de estroncio, se desaconseja su utilización si el aclaramiento de creatinina es inferior a 30 ml/min.

INTERACCIONES⁽¹⁾

- **La leche, los productos lácteos y los medicamentos que contienen calcio** pueden reducir la biodisponibilidad del ranelato de estroncio en un 60-70%.
- La administración de hidróxido de aluminio y magnesio, bien dos horas antes o junto con el ranelato de estroncio, reducen su absorción. Por consiguiente, es preferible tomar los **antiácidos**, como mínimo, dos horas después del ranelato de estroncio.
- Como los cationes divalentes, pueden formar complejos en el tracto gastrointestinal con **tetraciclina y quinolonas** administradas por vía oral y, en consecuencia, podrían reducir su absorción. Se desaconseja la administración simultánea del ranelato de estroncio con estos medicamentos.
- **Interferencia en la determinación de la densidad mineral ósea (DMO) por absorciometría dual de rayos X (DXA)**: el estroncio es un catión divalente físicamente similar al calcio, pero con un mayor número atómico. Esto produce una mayor absorción de los rayos X generando una **sobreestimación de la DMO** durante el tratamiento con ranelato de estroncio.

EFICACIA

La eficacia clínica del ranelato de estroncio en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica ha sido demostrada en dos ensayos clínicos randomizados **frente a placebo**:

- Estudio **SOTI**⁽²⁾ (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention), dirigido a evaluar su eficacia en la incidencia de fracturas vertebrales.
- Estudio **TROPOS**⁽³⁾ (Treatment of Peripheral Osteoporosis), que tenía como objetivo principal de eficacia la incidencia de todas las fracturas periféricas (no vertebrales).

En ambos las pacientes recibieron **suplementos ajustados de calcio y vitamina D**.

ESTUDIO SOTI⁽²⁾

Este estudio, de tres años de duración, incluyó 1.649 mujeres posmenopáusicas de una media de edad de 70 años,

con osteoporosis consolidada (DMO lumbar $\leq 0,840 \text{ g/cm}^2$) y al menos una fractura vertebral. El primer criterio de evaluación fue la reducción de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales

La administración de 2 g de ranelato de estroncio redujo significativamente el riesgo de experimentar una **nueva fractura vertebral** en un 49% durante el primer año y en un 41% a lo largo de los tres años en comparación con el placebo.

ESTUDIO TROPOS⁽³⁾

En este estudio, publicado este mismo año, participaron 5.091 mujeres mayores de 74 años o bien con edades comprendidas entre 70-74 años si se sumaba un factor adicional de riesgo (antecedentes personales o maternos de fractura por osteoporosis después de la menopausia y, residencia en un asilo) con una DMO del cuello femoral $\leq 0,6 \text{ g/cm}^2$ donde el primer criterio de evaluación fue la reducción del riesgo relativo de fractura no vertebral durante 3 años.

Según este estudio, la administración de 2 g de ranelato de estroncio a lo largo de tres años redujo significativamente, en comparación con el placebo, la incidencia de **nuevas fracturas no vertebrales totales** (16%), y en un 19% la incidencia de **nuevas fracturas no vertebrales mayores** incluyendo cadera, muñeca, clavícula, húmero, pelvis y sacro. En un subgrupo de mujeres con un alto riesgo de fractura de cadera (1.977 pacientes mayores de 74 años con una disminución de la DMO de 3 desviaciones) se logró reducir el **riesgo de fractura de cadera** un 36% comparada con el placebo. Estos criterios de riesgo fueron definidos en estudios previos^(4,5) y confirmados tanto en el estudio SOTI, como en el TROPOS mediante el grupo placebo.

En este estudio también aumentó la **DMO lumbar y del cuello femoral**, por lo que se confirmaron los datos obtenidos anteriormente.

- Anteriormente, solamente se había realizado un estudio donde las fracturas no vertebrales fueron evaluadas como criterio principal: el estudio HIP con risedronato⁽⁵⁾.

En dos ensayos clínicos controlados con placebo, en el grupo tratado con **risedronato**, se halló una reducción significativa de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales: 49%⁽⁶⁾ y 41%⁽⁷⁾, pero solo en uno de los estudios, se halló una reducción significativa del riesgo de fracturas no vertebrales⁽⁷⁾.

En un ensayo con **alendronato**, no hubo una reducción significativa en el riesgo de fracturas no vertebrales (criterio secundario)⁽⁸⁾, pero en un subgrupo de pacientes⁽⁹⁾ con fractura vertebral prevalente y DMO del cuello femoral baja, la reducción en el riesgo de fracturas no vertebrales fue significativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica de Protelos®. Laboratorios Servier. Ministerio de Sanidad y Consumo 2005.
2. Meunier PJ et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med*. 2004; 350:459-468.
3. Reginster JY et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endoc Metab* 2005;90(5):2816-2822.
4. Donaldson LJ et al. Incidence of fractures in a geographically defined population. *J Epidemiol Community Health*. 1990;44:241-245.
5. Mc Clung MR et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip intervention program study group. *N England J Med*. 2001; 344:333-340.
6. Harris ST et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *L Am Med Assoc*. 1999;282:1344-1352.

7. Reginster JY et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. *Osteoporos Int* 2000;11:83-91.

8. Black DM et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet*. 1996;348:1535-1541.

9. Cummings SR et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the fracture intervention trial. *J Am Med Assoc*. 1998;280:2077-2082.

CONCLUSIONES

1. El ranelato de estroncio es el primer medicamento para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica que **aumenta la formación de hueso y disminuye su resorción de manera simultánea**.
2. **Está indicado para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica** con el fin de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera, **no para la prevención** de la osteoporosis posmenopáusica.
3. **No existen datos comparativos** frente a otros fármacos, solamente se han realizado estudios frente a placebo.
4. Los **resultados obtenidos en fracturas vertebrales son similares** a los obtenidos con otros agentes terapéuticos: hormona paratiroidea, risedronato, alendronato y raloxifeno.
5. Ranelato de estroncio ha demostrado, al igual que el risedronato, **reducir el riesgo de sufrir fracturas de cadera** en mujeres osteoporóticas posmenopáusicas.
6. El ranelato de estroncio es una **nueva alternativa farmacológica** en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Con la **evidencia disponible** hasta el momento, su uso se dirigiría a aquellas pacientes que no toleran los tratamientos convencionales o éstos están contraindicados.

PRINCIPIO ACTIVO	DDD*	Coste(€)/DDD* 28 días	Coste(€)/1 año de tratamiento
Ranelato de estroncio	2 g	49,93	651
Alendronato	10 mg	44,44	527
Risedronato	5 mg	41,93	547
Raloxifeno	60 mg	37,47	488
Teriparatida	20mcg	407,17	5.255

Fuente: Nomenclátor SIFARCAN. Agosto 2005

(*) DDD: Dosis Diaria Definida

Presentación Comercial	PVP (€)	Dispensación
Protelos® 2 g, 28 sobres	49,93	Receta médica
Osseor® 2 g, 28 sobres	49,93	Receta médica

POTENCIAL TERAPÉUTICO

¿? INSUFICIENTE EXPERIENCIA CLÍNICA

La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICE ANUAL:

Hoja N°1: Nuevos Principios Activos 2004.

Hoja N°2: Oxidodona.

Hoja N°3: Insulina detemir.

Hoja N°4: Olmesartan.

Comité Editorial: **SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD**

ISSN: 1576-8287 Dep. legal: SA 166-2000

Autores: Viejo Cordero T.*, Sangrador Rasero A.*, Casado Casuso S.*, Gutiérrez Pérez I.*, Gutiérrez Revilla J.I.*

* Farmacéuticos de Atención Primaria