

Dictamen

Alendronat 70mg/vitamina D3 2800 UI

Nom comercial:

Fosavance®

Composició:

Alendronat 70mg/Vitamina D3 2800 UI comprimits

Procediment i data d'autorització:

Centralitzat, Agost 2005

Laboratori:

MSD

Fàrmacs comparadors:

Alendronat, Risedronat

Data d'avaluació:

Juny 2006

Qualificació del CANM * :**No suposa un avenç terapèutic**

La novetat no aporta avantatges front altres medicaments ja disponibles en la indicació per a la que ha estat autoritzada

* Possibles qualificacions: important millora terapèutica; modesta millora terapèutica; aporta en situacions concretes ; no suposa un avenç terapèutic; no valorable: informació insuficient

Després de dur a terme un estudi comparatiu de d'**ALENDRONAT/VITAMINA D3** respecte als fàrmacs comparadors seleccionats segons l'anàlisi de l'evidència científica publicada fins a aquest moment, el Comitè recomana:

Continuar utilitzant el tractament considerat actualment d'elecció (alendronat, risedronat) més aport extra de calci +vitamina D quan sigui necessari, ja que la pauta no suposa cap avantatge i la seva experiència d'us és menor.

Justificació :

L'eficàcia de la combinació d'alendronat/vitamina D3 setmanal ha demostrat ser bioequivalent a l'administració de cadascun d'ells per separat i la reducció de la insuficiència de vitamina D, però no ha demostrat la reducció en la incidència de fractures ni l'augment de la densitat mineral òssia (DMO). Tampoc no s'ha avaluat l'equivalència de 2.800 UI de vitamina D3 setmanal amb la dosi diària de 400 UI de vitamina D3.

La combinació d'alendronat/Vitamina D3 s'administra un cop a la setmana i en cas necessari conjuntament amb una aportació diària de calci, per la qual cosa no representa un avantatge en el número de comprimits enfront d'alendronat o risedronat setmanal més calci/vitamina D3. S'han de seguir les mateixes precaucions especials d'administració que amb l'administració d'alendronat setmanal (prende'l en posició dreta, amb aigua no mineral i separat com a mínim 30 minuts d'aliments i fàrmacs). El cost de la combinació d'alendronat/vitamina D3 és superior als comparadors.

Lloc en la Terapèutica:

El tractament de primera línia de l'osteoporosi en dones postmenopàsiques són els bifosfonats dels quals alendronat i risedronat són els que presenten millors evidències. Els estudis que realment han demostrat una reducció de les fractures s'han realitzat amb preparats d'administració diària i en la majoria d'ells s'ha administrat suplement de calci i vitamina D. Els preparats d'administració setmanal (alendronat i risedronat setmanal) només han demostrat la seva equivalència amb l'administració diària en quant a l'augment de la DMO (variable subrogada). En el tractament de la osteoporosi es recomana l'administració de suplement de calci+ vitamina D quan l'aport de la dieta no sigui suficient, en aquests casos, la combinació no representa un avantatge ja que no disminueix el nombre de comprimits que cal prendre.

Per aquests motius i per les escasses dades de seguretat i d'experiència d'ús, no es pot recomanar alendronat 70mg/vitamina D3 2800 UI en substitució de les teràpies habitualment emprades.

El CANM resta obert a posteriors revisions si sorgeix nova evidència que ho faci necessari. Teniu a la vostra disposició un informe més extens d'avaluació de **l'ALENDRONAT/VITAMINA D** realitzat pel Comitè d'avaluació de nous medicaments de Navarra del qual s'ha extret aquest dictamen. El podeu demanar al coordinador de farmàcia del vostre Servei d'Atenció Primària o consultar la web de l'ICS: <http://www.gencat.net/ics/professionals/medicaments.htm>

RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

Indicacions aprovades¹:

Tractament de l'osteoporosi postmenopàusica en pacients amb risc d'insuficiència de vitamina D.

Mecanisme d'acció²:

L'alendronat és un bifosfonat que inhibeix la resorció òssia produïda pels osteoclasts augmentant la densitat mineral òssia. L'acció principal de la vitamina D3 és augmentar l'absorció intestinal tant de calci com de fosfat, així com regular el calci sèric, l'excreció renal de calci i fosfat, la formació d'os i la resorció òssia.

Posologia i forma de administració¹:

La dosi recomanada és un comprimit (70 mg alendronat/70 µg (2800 UI) colecalciferol (vitamina D3) una vegada a la setmana. S'ha de prendre en llevar-se al matí, amb més de 200 ml d'aigua no mineral i, com a mínim, 30 minuts abans del primer àpat, beguda (inclosa l'aigua mineral), o especialitat farmacèutica del dia, per tal de no reduir l'absorció de l'alendronat. Per minimitzar el risc d'irritació esofàgica, no s'han de mastegar els comprimits, la pacient ha de romandre dreta i no haurà d'estirar-se o enllitar-se fins que hagin transcorregut almenys 30 minuts de l'administració.

Dades d'eficàcia:

L'eficàcia d'alendronat 10mg/diari en monoteràpia, ja va quedar demostrada en dos assaigs clínics en dones postmenopàusiques: Lieberman (1998) i l'Estudi d'Intervenció en Fractura (FIT). En tots dos es va demostrar un augment significatiu de la DMO i reduccions significatives en la incidència de fractures vertebrals. No obstant això, els resultats en fractura de maluc (variable secundària) no van ser consistents en les dues parts de l'estudi FIT: reducció significativa en la branca de Black (dones amb fractura vertebral prèvia), mentre que en la de Cummings (dones sense fractura vertebral prèvia) únicament va ser significatiu per al subgrup de pacients d'alt risc (DMO < -2,5)³⁻⁵.

L'equivalència terapèutica entre alendronat 70 mg setmanal i 10mg diaris, només pel que fa a la DMO, va quedar demostrada en un assaig clínic multicèntric en pacients postmenopàusiques amb osteoporosi establerta⁶. Els increments percentuals de la DMO vertebral (variable d'eficàcia primària) al cap de l'any van ser equivalents entre els diferents grups de tractament. Ambdues pautes de tractament també van ser similars quant a l'increment de la DMO en maluc, coll de fèmur, trocànter i total (variables secundàries). Els resultats d'aquest mateix estudi al cap de dos anys confirmen l'equivalència entre les dues pautes en quant a la DMO. Cal destacar que no s'han publicat assaigs clínics comparatius entre la pauta setmanal i diària en els quals la variable d'eficàcia primària sigui la disminució del risc de fractures⁷.

L'autorització de la comercialització de la combinació d'alendronat/vitamina D3 s'ha fonamentat exclusivament en dos estudis²:

L'estudi 226 va demostrar que la bioequivalència entre la combinació i cadascun dels components per separat es troba dintre dels límits permesos, tot i que la combinació presenta una biodisponibilitat lleugerament inferior en el que respecta a la vitamina D.

L'estudi 227: es tracta d'un assaig paral·lel, multicèntric, aleatori, doble cec, de 15 setmanes de durada per avaluar la seguretat, tolerabilitat i eficàcia d'alendronat/vitamina D3 respecte d'alendronat 70 mg setmanal en la reducció de la proporció de pacients amb insuficiència de vitamina D3. S'hi van incloure 717 pacients (682 dones postmenopàusiques i 35 homes) amb osteoporosi. Tots els pacients van rebre suplement de calci de

entre 500 i 600mg diaris. La variable principal (proporció de pacients amb nivells sèrics de vitamina D3 per sota de 15 ng/ml) va ser significativament menor en el grup tractat amb la combinació [11% enfront de 32%, RR = 0,36 (0,27-0,48), p< 0,001].

La combinació d'alendronat/vitamina D3 només ha demostrat la seva eficàcia en estudis de bioequivalència i de reducció de la insuficiència de vitamina D, però no en termes de reducció d'incidència de fractures i d'augment de la DMO, tal com recomana l'EMEA⁸. Cal assenyalar que no s'ha avaluat l'equivalència terapèutica de 2.800 UI de vitamina D3 setmanal amb la dosi diària de 400 UI, tal i com especifica la pròpia fitxa tècnica del producte¹. Així doncs, en principi podria pensar-se que l'associació amb vitamina D3 suposa una millora en el règim posològic ja que permet l'administració conjunta de dos principis que habitualment es prenen per separat. No obstant això, no aporta cap avantatge real, ja que habitualment cal suplementar la pauta amb calci de forma addicional i per tant no s'aconsegueix reduir el nombre de preses de medicació. S'ha de tenir en comte també, que la majoria d'assaigs amb bifosfonats s'ha administrat conjuntament suplementes de calci i vitamina D.

Dades de seguretat:

• Reaccions adverses

Freqüents: dolor abdominal, dispèpsia, restrenyiment, diarrea, flatulència, úlcera esofàgica, disfàgia, distensió abdominal, regurgitació àcida, dolor musculoesquelètic i cefalea. Poc freqüents: erupció cutània, pruija, eritema, nàusees, vòmits, gastritis, esofagitis, erosions esofàgiques, melenes. Rares: urticària, angioedema, erupció cutània amb fotosensibilitat, hipocalcèmia simptomàtica, estenosis esofàgica, ulceració orofaríngea, PUHs (perforació, úlceres, hemorràgia) gastrointestinals superiors, uveïtis, escleritis, episcleritis. S'han comunicat casos aïllats de reaccions cutànies greus, incloent-hi síndrome de Stevens-Johnson i necròlisi epidèrmica tòxica².

• Contraindicacions

Hipersensibilitat als principis actius o als excipients (lactosa i sacarosa), anormalitats esofàgiques i altres factors que retarden el buidament esofàgic, impossibilitat de romandre en posició asseguda alçada o en bipedestació durant almenys 30 minuts i hipocalcèmia¹.

• Precaucions

En pacients amb trastorns actius de l'aparell digestiu superior, insuficiència renal lleu-moderada, hipercalcèmia i/o hipercalcúria¹.

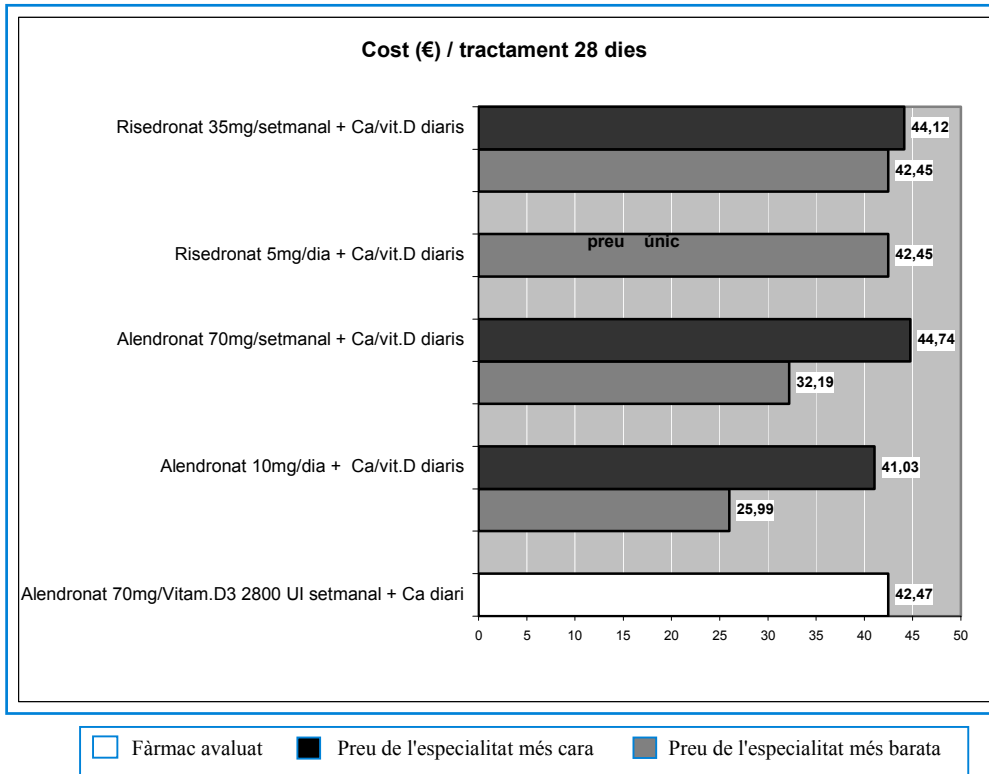
• Interaccions amb aliments i medicaments

L'administració conjunta d'aliments, begudes (inclosa l'aigua mineral), suplementes de calci, antiàcids i algunes especialitats farmacèutiques orals, poden disminuir l'absorció d'alendronat. Olestra, olis minerals, orlistat i els sequestrants d'àcids biliars poden alterar l'absorció de vitamina D. Antiepilèptics, cimetidina i tiazides poden augmentar el catabolisme de la vitamina D¹.

• Utilització en grups especials ¹

No és necessari ajustar la dosi en gent gran ni en pacients amb aclariment de creatinina $\geq 35\text{mL/min}$. En persones amb aclariments més petits no es recomana per manca d'experiència.

Especialitats	Laboratori // Preu
Fosavance [®] 70mg/70mcg (2800 UI) 4comp	MSD //40,82 €



Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixta d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Institut Català de la Salut, Aragó i Navarra.

Bibliografia

1. Ficha Técnica Fosavance®.
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano. Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Fosavance®. <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/Fosavance/Fosavance.htm> (consultado el 09/03/2006)
3. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Hui Q, Bell N et al. Effects of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1995;333:1437-43.
4. Cummings SR, Black DM, Thompson D, Applegate WB, Barret-Connor E, Musliner T, 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. JAMA 1998;280:2077-82.
5. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk fracture in women with existing vertebral fractures. Lancet 1996;348:1535-41.
6. Shnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Aging Clin Exp Res 2000;12:1-12
7. The alendronate once-weekly study group. Two years results of once-weekly administration of 70mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res 2002;17:1988-96.
8. Committee for medicinal products for human use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. CPMP/EWP/552/95 Rev.2. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/002197en.pdf> (consultado el 20/03/2006)