

SERVICIO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA ESPECIALIZADA
CENTRO DE INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS (CIM) – Tfno.: 924218100 Ext. 18159
Avda. de Elvas s/n – 06080 - Badajoz

Vol.1. Nº 16. Septiembre 2009

Autores: Martín Clavo S.; Editores: Rangel Mayoral J.F.; Liso Rubio J.

Depósito legal: BA-069/09

TERIPARATIDA

Teriparatida [rh PTH (1-34)] es el primer análogo de la Hormona Paratiroidea Humana (PTH) que actúa estimulando la formación ósea, a diferencia de los fármacos de referencia que inhiben la resorción ósea. Es la porción activa N-terminal (secuencia de los aminoácidos 1-34) del PTH de origen ADN recombinante.

INDICACIONES APROBADAS

Tratamiento de la **osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura y tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides en mujeres y hombres con un incremento del riesgo de fractura.** Se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales pero no en fracturas de cadera. No está indicado como tratamiento preventivo de la osteoporosis.

La OMS define osteoporosis como fractura por fragilidad y densidad mineral ósea (DMO) con un valor $T \leq -2.5$.

Su uso está contraindicado en caso de hipercalcemia preexistente, insuficiencia renal severa, enfermedades óseas metabólicas distintas a la osteoporosis primaria (incluyendo el hiperparatiroidismo y la enfermedad de Paget), elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina y pacientes que hayan recibido anteriormente radioterapia sobre el esqueleto.

SEGURIDAD

En estudios preclínicos se observó que el tiempo de exposición era un factor determinante en la aparición de osteosarcomas en ratas. A pesar de que no se ha detectado ningún caso en humanos ni en los ensayos clínicos ni durante el estudio de seguimiento post-tratamiento, **se decidió limitar la duración de la terapia a 24 meses.** Se diagnosticó un caso de enfermedad de Paget relacionado con teriparatida.

Los efectos adversos más comunes son: **mareos, náuseas, cefaleas, calambres y dolor de piernas.** Se observaron casos de **hipotensión ortostática** en las primeras horas tras la administración de teriparatida.

Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada. También en aquellos con urolitiasis activa ya que puede aumentar la concentración sérica de ácido úrico.

La teriparatida produce un **aumento transitorio de la concentración sérica del calcio** por lo que debe usarse con precaución en pacientes en tratamiento con digitálicos. En caso de deterrminación de calcemia, la muestra se debe extraer 16 horas después de la última inyección.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Forsteo® 20mcg/80mcl 1 pluma precargada 3 ml

La dosis recomendada es de **20mcg una vez al día por vía subcutánea** en el muslo o en el abdomen.

La duración máxima de tratamiento es de 24 meses. Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y Vitamina D si el aporte dietético no es suficiente.

UTILIZACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES

- **Ancianos:** no se precisa ajuste de dosis.

- **Insuficiencia hepática:** no se dispone de datos en pacientes don disfunción hepática.

- **Embarazo y lactancia:** no debe emplearse.

- **Capacidad de conducir o utilizar máquinas:** en algunos pacientes puede producir hipotensión ortostática o mareo transitorio por lo que deberían evitar la conducción y utilización de máquinas.

MECANISMO DE ACCIÓN

La PTH estimula la formación de hueso por efecto directo en las células formadoras de hueso (osteoblastos) aumentando indirectamente la absorción intestinal de calcio y aumentando en el riñón la reabsorción tubular de calcio y la excreción de fosfato.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS CLÍNICAMENTE RELEVANTES

Ensayos clínicos de farmacocinética han demostrado que teriparatida no presenta interacciones clínicamente significativas cuando se administra conjuntamente con hidroclorotiazida, raloxifeno o terapia hormonal sustitutiva, no modificándose los efectos de teriparatida sobre el calcio sérico y urinario. Aunque en un ensayo en 15 voluntarios sanos tratados con **digoxina**, una dosis única de teriparatida no alteró el efecto cardíaco de la digoxina, la relación conocida a partir de casos esporádicos entre hipercalcemia de cualquier causa y toxicidad digitálica obliga a considerar esta posible interacción en el diagnóstico causal de cualquier cuadro de intoxicación digitálica en pacientes tratados con teriparatida.

FARMACOCINÉTICA

Se elimina mediante aclaramiento hepático y extrahepático. Su semivida es de aproximadamente 1 hora tras la administración subcutánea. Se cree que el metabolismo periférico de la hormona paratiroidea se produce predominantemente en hígado y riñón.

EFICACIA

Se han publicado **varios ensayos clínicos** que evalúan la eficacia de Teriparatida en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis destacándose principalmente tres de ellos: uno frente a placebo y dos con comparadores activos [alendronato o teriparatida más terapia hormonal sustitutiva (THS)]. Como criterios de eficacia se han usado la reducción en el número de nuevas fracturas vertebrales (determinadas por radiografía), el número de fracturas no vertebrales y el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) en diversas localizaciones. En todos los ensayos, las pacientes recibieron suplementos de calcio (1-1.5 g/ día) y vitamina D (400-1200 UI/ día).

1.- **Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, se administró diariamente mediante inyección subcutánea a 1.637 mujeres con antecedentes previos de fractura vertebral, dosis de 20 ó 40mcg de teriparatida o placebo.** La mediana de duración del tratamiento fue de 19 meses. Se registraron nuevas fracturas vertebrales en el 5% y 4,4% de la mujeres tratadas con 20 y 40 mcg de teriparatida frente al 14.3% del grupo placebo, diferencias significativas, aunque no concluyentes para estimar la incidencia de cada tipo de fractura, en lugares anatómicos concretos, particularmente para fractura de cadera. Teriparatida incrementó la DMO en zona lumbar de la columna y cadera.

2.- **Ensayo clínico, doble ciego en 146 mujeres durante una media de 14 meses se les administró teriparatida 40mcg/día vía subcutánea versus alendronato 10 mg oral.** La DMO en columna lumbar aumenta significativamente con teriparatida (12,21% vs 5,62%). La incidencia de fracturas no vertebrales fue inferior en el grupo de teriparatida 40 (4,1% vs 13,7%), aunque dentro de estas se contabilizaron fracturas no relacionadas con osteoporosis (fracturas de dedos, pies, costillas y tobillo) que normalmente no se incluyen en los ensayos y por tanto no permite concluir que teriparatida sea superior a alendronato en ese sentido.

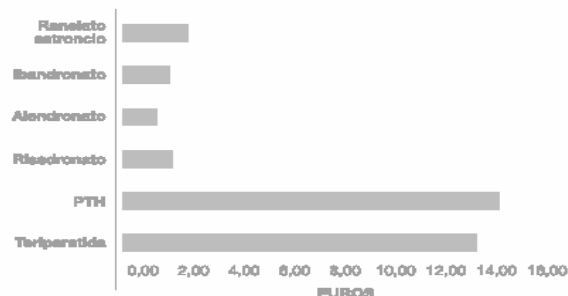
3.- **Ensayos en combinación con THS: ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo. A 247 mujeres se les administró teriparatida (40 mcg/día sc) o placebo, conjuntamente con TSH, durante una media de 14 meses.** Las pacientes habían sido tratadas o no previamente con TSH (durante al menos 1 año). Teriparatida 40 mcg en combinación con TSH incrementó significativamente la DMO (espina lumbar, cadera total y cuello femoral) comparado con la TSH en monoterapia, independientemente del tiempo de tratamiento previo con TSH.

4.- **La eficacia de teriparatida 20 y 40 mcg/día en osteoporosis hipogonadal o idiopática en varones se ha evaluado en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyeron un total de 437 pacientes** (edad media 58,7 años). Todos los pacientes incluidos presentaban un valor de DMO postero-anterior lumbar o de cadera con una puntuación T=-2.0. El 35% de los pacientes tenían una fractura vertebral y un 59% tenían una fractura no vertebral en el momento de entrar en el ensayo. Todos recibieron diariamente 1.000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D al día. Tras 12 meses de tratamiento, la DMO de los tratados con teriparatida 20 mcg/día aumento en la columna lumbar un 5,9% (p<0,001 vs un 0.5% con placebo) y en cadera total un 1.2% (p NS vs placebo). Sin embargo, no se observó un efecto significativo en la incidencia de fracturas. El aumento de DMO fue mayor con la dosis de de 40 mcg/día pero también fueron más frecuentes los efectos adversos.

FARMACOECONOMÍA

Se han publicado **tres estudios de modelización farmacoeconómica comparativos de la relación coste-efectividad de los fármacos disponibles en la actualidad para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.** En los tres estudios comparativos publicados, teriparatida resultó ser una opción menos eficiente que los bifosfonatos al ser más cara y producir un menor aumento en el número de años ganados ajustados por la calidad de vida (AVAC). No se han publicado estudios farmacoeconómicos que valoren la eficacia de teriparatida en varones con un aumento del riesgo de fractura y en el tratamiento de la osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides. Su coste diario es de 14,25 €, para una dosis de 20mcg/día. **En la gráfica 1 se expresa el coste del tratamiento de teriparatida en comparación con otras alternativas disponibles.**

Gráfica 1. Coste de la DDD* para teriparatida y otras alternativas terapéuticas.



* Dosis Diaria Definida: unidad técnica de medida y comparación que equivale a la dosis media diaria de mantenimiento cuando se utiliza en su indicación principal, por una vía de administración determinada, expresada en cantidad de principio activo.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

Teriparatida es un fragmento recombinante de la PTH con nuevas indicaciones aprobadas en el tratamiento de la osteoporosis en varones además de en mujeres posmenopáusicas y en osteoporosis asociada a terapia sistémica mantenida con glucocorticoides. En ambas indicaciones teriparatida incrementa la DMO y reduce las fracturas vertebrales cuando se compara con placebo, aunque en el caso de osteoporosis por glucocorticoides no existen datos de ensayos clínicos diseñados con el objetivo de evaluar la incidencia de fractura.

Teriparatida no es un tratamiento de primera línea en osteoporosis. Se desconoce su perfil de seguridad a medio-largo plazo (su uso se debe limitar a un máximo de 24 meses) y debe reservarse para casos muy seleccionados:

• **Mujeres mayores de 65 años con fracturas previas que han fracasado a las terapias anteriores (criterios de la Guía NICE en prevención secundaria):**

- Con T score < -4 DE o menor
- Con T score < -3 DE, más de dos fracturas previas por fragilidad y un factor de riesgo clínico.

Actualmente los medicamentos con indicación para tratamiento de osteoporosis posmenopáusica incluyen bifosfonatos, raloxifeno y calcitonina. Todos ellos son agentes antiresorptivos y han demostrado reducir fracturas vertebrales. Los bifosfonatos reducen también fractura de cadera.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Forsteo®. Ficha técnica. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Fecha revisión: 26/01/2010
- 2.- European Medicines Agency. Forsteo. Ficha técnica EU/1/03/247/001-002.
- 3.-Evaluación de Novedades Terapéuticas de la Comunitat Valenciana. Nº 35. Abril 2009. Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.