

ACIDO IBANDRONICO

Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes
Fecha: Septiembre 2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Ácido Ibandrónico

Indicación clínica solicitada: Osteoporosis postmenopáusica

Autores / Revisores: Ana Lozano Blázquez

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ningún conflicto de intereses. Ver declaración en anexo al final del informe.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Servicio: Cirugía Ortopédica y Traumatológica.

Justificación de la solicitud: En pacientes en los que la vía oral está contraindicada tales como pacientes con intolerancia gástrica, encamados que no pueden adoptar una posición erguida, polimedicados o con deterioro cognitivo.

Fecha recepción de la solicitud: 20-02-2008

Petición a título: Consenso + Jefe de Servicio

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: ácido ibandrónico

Nombre comercial: Bonviva®

Laboratorio: Roche

Grupo terapéutico. Denominación: Bifosfonatos

Código ATC: M05BA

Vía de administración: IV

Tipo de dispensación: Hospitalaria

Vía de registro: Centralizado EMEA

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA (1)	Coste por unidad PVL con IVA
Jeringa precargada 3 mL	1	654176		79,04 €

(1) Apartado para cumplimentar sólo en medicamentos con posible impacto en el área de atención primaria.

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA¹.

4.1 Mecanismo de acción.

El ácido ibandrónico es un bifosfonato nitrogenado que inhibe la resorción osea por medio de su actividad osteoclástica.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: (julio 2007)

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura. Se ha demostrado una reducción en el riesgo de fracturas vertebrales, la eficacia en fracturas de cuello femoral no ha sido establecida.

FDA: (enero 2006)

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada es de 3 mg de ácido ibandronico, administrado como inyección intravenosa durante 15 - 30 segundos, cada tres meses.

Es necesario respetar rigurosamente la vía de administración intravenosa

Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D

4.4 Farmacocinética.

La unión a proteínas plasmáticas es del 85% - 87%. La fracción absorbida de ácido ibandronico desaparece de la circulación a través de su unión al hueso (40-50% en mujeres posmenopáusicas) y el resto se elimina inalterado por la orina.

La fracción no absorbida se excreta de forma inalterada con las heces.

La semivida terminal aparente se sitúa en el intervalo de 10 a 72 horas. Como los valores calculados están principalmente en función de la duración del estudio, de la dosis administrada y de la sensibilidad analítica, la semivida terminal real es probable que sea sustancialmente más larga, al igual que ocurre con otros bisfosfonatos. Los valores plasmáticos iniciales descienden en seguida para alcanzar el 10 % de los valores máximos a las 3 y a las 8 horas de su administración intravenosa u oral, respectivamente.

El aclaramiento total es reducido (84-160 ml/min). La depuración renal (aprox. 60 ml/min entre mujeres posmenopáusicas sanas) explica del 50 al 60 % de la depuración total y se relaciona con el aclaramiento de creatinina. La diferencia entre el aclaramiento total y la depuración renal refleja la captación por el hueso.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Aunque están comercializados otros fármacos vía intravenosa para esta indicación (ácido zoledrónico), no hay ninguno incluido en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital. Al ser el tratamiento de la osteoporosis a largo plazo, el resto de fármacos que se usan se prescriben en Atención Primaria a través de receta.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se hace una búsqueda en Medline incluyendo los términos: (ibandronate intravenous osteoporosis) con los límites (Randomized Controlled Trial), encontrándose el ensayo pivotal DIVA presentado a las agencias reguladoras para la aprobación de la formulación intravenosa, con resultados a uno² y dos³ años.

Este ensayo compara la dosis IV trimestral frente a 2,5 mg orales diaria. Como esta presentación oral no llegó a comercializarse en España se muestran de forma resumida los resultados del ensayo BONE⁴ que estudia la dosis diaria y el MOBILE⁵ que compara la dosis diaria con la mensual.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

El estudio BONE (n=2.946, duración 3 años) aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, determinó el efecto de ácido ibandronico 2,5 mg/día, 20 mg de manera intermitente (20 mg cada 48 horas por 12 dosis en el inicio de cada ciclo trimestral) ó placebo, sobre la incidencia del riesgo de nuevas fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas con fractura vertebral previa (media de edad 69 años). Tras tres años, la reducción relativa del riesgo de incidencia de nuevas fracturas vertebrales radiológicas comparado con placebo fue del 62% en el grupo de 2,5 mg/día y del 50% en el grupo de 20 mg (p<0,001). Ácido ibandronico no demostró ser más eficaz que placebo en la reducción de fracturas no vertebrales ni de cadera.

El estudio MOBILE (n= 1.609, duración 2 años) ha sido el único estudio que ha evaluado la dosis de 150 mg en dosis única mensual, aunque sin comparador activo o placebo. Su objetivo era determinar el aumento de densidad mineral ósea (DMO) lumbar y no la incidencia de fracturas. Se compararon diferentes regímenes posológicos de ácido ibandronico (50 mg al día

dos días al mes, 100 mg mensuales, 150 mg mensuales y 2,5 mg diarios). Tanto al año como a los dos años se produjeron los mismos incrementos de DMO con los diferentes regímenes tanto lumbar como en cadera, aunque a los dos años se observó que la dosis de 150 mg mensuales fue superior a la de 2,5 mg diarios en el incremento de la DMO lumbar ($p < 0.001$).

Referencia :DIVA^{2,3}						
-Nº de pacientes: 1395 -Diseño: Fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, doble enmascaramiento, de no inferioridad. Margen de no inferioridad del 1% el primer año y del 1,3% el segundo año. -Tratamiento grupo activo: ibandronato 2 mg/2 meses ó 3 mg/3 meses iv y tratamiento grupo control: 2,5 mg/día vía oral -Criterios de inclusión: mujeres 55-80 años postmenopáusicas con osteoporosis, T-score $< -2,5$ y ≥ -5 -Criterios de exclusión: Tto con bifosfonatos IV en cualquier momento, con bifosfonatos orales o cualquier otro fármaco que afecte al metabolismo óseo en los 6 meses anteriores, alteración renal Cr $>$ 2,4 mg/dL, historial de enf significativa del Tracto GI superior o alergia a bifosfonatos. -Pérdidas: 210 el primer año, 278 a los dos años. -Tipo de análisis: Por Protocolo y confirmado por Intención de Tratar						
Resultados^{6,7}						
Variable evaluada en el estudio	1 año			2 años		
	3 mg/3 meses IV N=365	2 mg/2 meses IV N=353	2,5 mg/día oral N=377	3 mg/3 meses IV N=334	2 mg/2 meses IV N=320	2,5 mg/día oral N=334
Resultado principal -Cambio en la DMO de columna lumbar Diferencia de medias	4,8% (4,5%-5,2%) 1,03% (0,49%-1,58%)	5,1 % (4,7%-5,5%) 1,31% (0,76%-1,86%)	3,8 % (3,4%-4,2%)	6,3% (5,7%-6,8%) 1,5% (0,76%-2,23%)	6,4 % (5,9%-6,9%) 1,31% (0,8%-2,28%)	4,8 % (4,3%-5,4%)
Resultados secundarios de interés - Cambio en la DMO de femur proximal: Resultados subgrupos						
• Cadera total	2,4%(2%-2,7%)	2,52% 1,97%	1,8%(1,5%-2,1%)	3,1%(2,6%-3,6%)	2,52% 1,97%	2,2%(1,8%-2,6%)
• Cuello femoral	2,3%(1,9%-2,7%)	4,03%	1,6%(1,2-2,0)	2,8%(2,3%-3,3%)	4,03%	2,2%(1,8%-2,7%)
• Trocánter	3,8%(3,2%-4,4%)		3,0%(2,6-3,4%)	4,9%(4,1%-5,7%)		3,5%(3%-4%)

5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

El ensayo DIVA demuestra no inferioridad respecto a la formulación oral diaria de 2,5 mg para la variable principal DMO. Es importante destacar que en la guía de la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) para la evaluación de nuevos fármacos para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica⁸, se define como variable principal de eficacia la incidencia de nuevas fracturas (vertebrales y no vertebrales, pero estudiadas en ensayos diferentes). Tanto los valores de DMO como de marcadores bioquímicos no se consideran una variable subrogada apropiada para el estudio de la reducción de fracturas en ensayos clínicos.

En cuanto a la validez se trata de un ensayo con un porcentaje muy elevado de pérdidas, la variable principal no se corresponde con la estudiada en el fármaco con el que se compara y se excluyó del estudio a las pacientes con historial de enfermedad del tracto gastrointestinal superior.

Los datos que apoyan la eficacia de ibandronato IV se basan en este estudio de no inferioridad frente a la formulación oral diaria. Esta formulación oral diaria solo ha demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales pero no de no vertebrales y de cadera. A su vez, la formulación oral diaria se comparó con la mensual encontrándose no inferioridad frente a la dosis mensual en cuanto al aumento de la DMO, pero no a la incidencia de fracturas.

En octubre de 2007 se ha aprobado por parte de la EMEA una nueva indicación para el ácido zoledrónico intravenoso, el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas. Esta autorización se basa en los datos del estudio HORIZON⁹:

Se evaluaron los efectos del uso de perfusiones anuales de ácido zoledrónico sobre el riesgo de fractura durante un periodo de 3 años. En este ensayo doble ciego y controlado con

placebo, 3.889 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (edad media: 73 años) fueron asignadas aleatoriamente a recibir una perfusión única de 15 minutos de ácido zoledrónico (5 mg) y 3.876 a recibir placebo. Se hicieron tres administraciones: la primera en condiciones basales, la segunda a los 12 meses y la tercera los 24 meses de la primera dosis. Se hizo seguimiento a las pacientes hasta los 36 meses de haberse iniciado el estudio.

Los criterios principales de valoración fueron nueva fractura vertebral (en las pacientes no tratadas con medicación concomitante contra la osteoporosis) y fractura de cadera (en todas las pacientes). Los criterios secundarios de valoración fueron la densidad mineral ósea, los marcadores de recambio óseo y los resultados en cuanto a seguridad.

El tratamiento con ácido zoledrónico redujo el riesgo de fractura vertebral morfológica en un 70% durante un periodo de 3 años en comparación con el placebo (el 3,3% de las mujeres en el grupo tratado con ácido zoledrónico experimentaron una fractura frente al 10,9% en el grupo placebo; riesgo relativo: 0,30; IC del 95%: 0,24 a 0,38) y el riesgo de fractura de cadera en un 41% (el 1,4% en el grupo tratado con ácido zoledrónico frente al 2,5% en el grupo placebo; razón de riesgo instantáneo: 0,59; IC del 95%: 0,42 a 0,83). Las fracturas no vertebrales, las fracturas clínicas y las fracturas vertebrales clínicas se redujeron en un 25%, un 33% y un 77%, respectivamente ($p < 0,001$ para todas las comparaciones).

La administración de ácido zoledrónico también se relacionó con una mejoría significativa de la densidad mineral ósea y de los marcadores del metabolismo óseo. Los acontecimientos adversos, incluidos los cambios en la función renal, fueron similares en los dos grupos del estudio. Sin embargo, se produjo fibrilación auricular grave con más frecuencia en el grupo tratado con ácido zoledrónico (en 50 frente a 20 pacientes, $p < 0,001$).

5.4 Evaluación de fuentes secundarias

-Evaluaciones previas por organismos independientes

The Medical Letter¹⁰: La administración intravenosa de bifosfonatos puede ser especialmente útil en mujeres con anomalías esofágicas y en aquellas que no puedan permanecer en posición vertical durante 30-60 minutos tras tomar los bifosfonatos orales. Se ha demostrado que el ibandronato iv es tan eficaz como el oral en el aumento de la densidad mineral ósea, pero no se ha demostrado que disminuya la incidencia de fracturas en comparación con el placebo, ni tampoco que el ibandronato oral e iv disminuyan la incidencia de fracturas no vertebrales. En aquellos pacientes que los puedan tolerar, es preferible la administración de alendronato o risedronato.

NHS¹¹: Los bifosfonatos intravenosos representan una alternativa útil en pacientes con problemas de cumplimiento y en los que no puedan tolerar ningún tipo de tratamiento para la osteoporosis vía oral, aunque representan un consumo de recursos y de coste si se adoptan con un criterio amplio.

HAS¹²: El impacto esperado del ibandronato iv trimestral sobre la reducción de la morbimortalidad asociada a osteoporosis postmenopáusica no es tal, teniendo en cuenta la ausencia de ensayos clínicos que comparen, en particular en términos de eficacia antifractura, la forma inyectable trimestral con los otros bifosfonatos orales. Además los resultados de los estudios no permiten sostener la hipótesis de un mejor cumplimiento asociado a menor aparición de efectos adversos digestivos. Los datos disponibles son pues, insuficientes para suponer que pueda aportar una respuesta suplementaria en el tratamiento de la osteoporosis.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

Referencia: DIVA a 2 años

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	3 mg/3 meses IV N=469	2,5 mg/día oral N=465	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto *	NNH o NND (IC 95%)*

-				
Trastornos gastrointestinales				
-Dolor abdominal	3,6%	4,5%		
-Dispepsia	3,0%	4,1%		
-Náuseas	1,7%	2,8%		
-Gastritis	1,3%	0,9%		
-Estreñimiento	1,1%	1,5%		
-Diarrea	1,1%	0,6%		
Trast.musculoeskueléticos				
-Artralgia	2,8%	0,9%	1,9% (IC95 :0,2% a 3,6%)	53 (28 a 501)
-Mialgia	1,7%	0,9%		
-Dolor musculoeskuelético	1,1%	0,4%		
-Dolor de espalda	1,1%	0,2%		
Trastornos generales				
-Síndrome pseudogripal	4,5%	0,9%	3,6% (IC95 : 1,6% a 5,7%)	28 (18 a 63)
-Fatiga	1,1%	0,4%		
Trastornos sistema nervioso				
-Dolor de cabeza	1,3%	0,6%		
Trastornos de la piel				
-Rash	0,9%	0,9%		
(*) RAR y NNH ó NND con IC 95 % se exponen en la tabla solo si p<0,05				

La tolerancia de la formulación intravenosa es similar a la oral, incluidos los efectos adversos gastrointestinales, y solo se encuentran diferencias en cuanto al síndrome pseudogripal y las artralgias, que son mayores con la forma intravenosa.

Los síntomas pseudogripales eran de intensidad leve o moderada y fueron los responsables de la mayoría de los abandonos de los pacientes en una fase temprana del estudio. Sin embargo, parece manejable con analgésicos y antipiréticos y va desapareciendo en administraciones sucesivas.

La incidencia de efectos renales fue baja y no se informaron de casos de insuficiencia renal aguda durante el estudio.

6.3. Fuentes secundarias sobre seguridad.

-Se ha descrito un aumento de la incidencia de fibrilación auricular (FA) en pacientes que tomaban ácido alendrónico oral o ácido zoledrónico intravenoso. Hasta octubre de 2007 la agencia reguladora de fármacos británica (MHRA)¹³ había recibido 6 comunicaciones de sospecha de FA 3 ácido alendrónico, 2 de etidronato y 1 de ácido ibandrónico). No se sabe si esto será un efecto de clase, aunque la FDA está realizando una evaluación más profunda¹⁴.

-En julio de 2008 la FDA ha emitido una alerta¹⁵ en relación con la aparición de dolor musculoeskuelético severo, que a veces llega a ser incapacitante, y que es distinto del que aparece tras la administración intravenosa y que desaparece en unos días.

Recomienda a los profesionales el que consideren la relación entre la aparición del dolor y el uso de bifosfonato y valoren la suspensión temporal o permante del fármaco.

-Se ha observado osteonecrosis mandibular en pacientes tratados con bifosfonatos. La mayoría de los informes se refieren a pacientes oncológicos, pero también algunos han sido observados en pacientes tratados de osteoporosis. La osteonecrosis mandibular se asocia generalmente con extracciones dentales y/o infecciones locales. También se consideran factores de riesgo el diagnóstico de cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticoides y una higiene bucal pobre. Hasta octubre de 2007 la MHRA había recibido 16 notificaciones espontáneas en pacientes tratados con bifosfonatos para la osteoporosis (16 con ácido alendrónico, 2 con risedronico, y 1 con ácido ibandrónico). En noviembre de 2005 la AGEMED emitió una alerta¹⁶ recomendando al iniciar tratamiento con bifosfonatos parenterales someterse a una revisión dental y evitar intervenciones dentales invasivas durante el tratamiento.

6.4. Precauciones de empleo en casos especiales

-Precauciones

- Insuficiencia Renal:

El aclaramiento renal del ácido ibandrónico entre pacientes con distintos grados de insuficiencia renal se relaciona linealmente con el aclaramiento de creatinina.

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ClCr igual o mayor de 30 mL/min).

Debido a la limitada experiencia clínica, no se recomienda su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 30 mL/min.

- En aquellos pacientes con factores de riesgo concomitantes (p.ej. cáncer, quimioterapia, radioterapia, corticosteroides, higiene bucal pobre) deberá considerarse un examen dental con una apropiada odontología preventiva, antes de iniciar el tratamiento con bifosfonatos.

Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procesos dentales invasivos. La cirugía dental puede agravar la situación en pacientes que desarrollen osteonecrosis mandibular durante la terapia con bifosfonatos. No hay datos disponibles que indiquen que la interrupción del tratamiento con bisfosfonatos reduce el riesgo de osteonecrosis mandibular en pacientes que precisen procesos dentales. La valoración clínica del facultativo, debe orientar sobre cómo proceder con cada paciente según la valoración individual de la relación beneficio-riesgo.

- Ancianos: No se han descrito problemas específicos en este grupo de edad.

-Contraindicaciones:

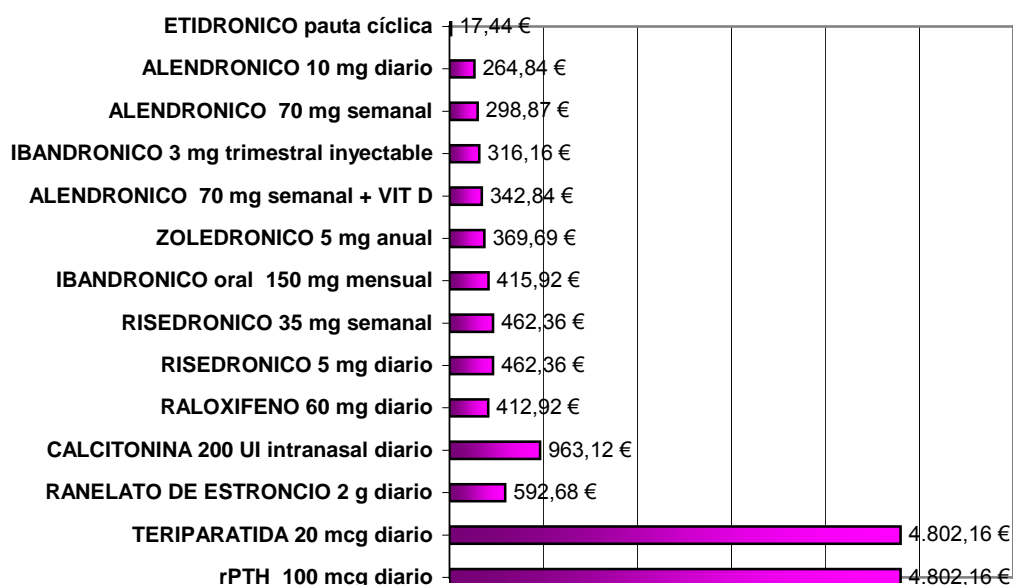
- Hipersensibilidad a los difosfonatos o a cualquier componente del medicamento.
- Insuficiencia renal grave (ClCr inferior a 30 mL/minuto). No se ha estudiado la seguridad y eficacia del ibandronato en estos pacientes, por lo que no se recomienda la utilización del mismo en estos pacientes.
- Hipocalcemia y patologías en las que se pueda producir (Hipoparatiroidismo, Déficit de vitamina D).

-Interacciones:

El ibandronato es un fármaco hipocalcemiante. Aunque no se han dado casos de interacciones en ensayos clínicos, se recomienda tener precaución cuando se administren fármacos que puedan disminuir la calcemia, como los aminoglucósidos y la calcitonina.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.



Coste anual del tratamiento, tomando el precio de la especialidad más barata


En el caso de Ibandrónico y Zoledrónico inyectable, al ser de Uso Hospitalario se considera PVL + IVA, en los demás por ser de uso ambulatorio por receta PVP + IVA.

En las especialidades de Uso Hospitalario no se ha tenido en cuenta el coste de la administración intravenosa.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- El ácido ibandrónico oral diario no ha demostrado reducir el riesgo de fracturas no vertebrales y de cadera.
- La formulación oral mensual y la intravenosa no han demostrado reducir la incidencia de fracturas, sólo han demostrado aumento de la DMO.
- Existen otros bifosfonatos, tanto orales como IV que sí han demostrado la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales.
- La seguridad de los bifosfonatos está siendo cuestionada con la serie de alerta emitidas por las agencias reguladoras, por lo que deben ser usados con precaución.
- En el tratamiento farmacológico de la osteoporosis parece que el ácido ibandrónico no tendría ningún papel frente al resto de fármacos, tanto bifosfonatos como los otros grupos¹⁷:



Tratamiento de la osteoporosis primaria posmenopáusica

FÁRMACOS DE ELECCIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

	Medicamento de elección	Alternativa
1ª OPCIÓN	ALENDRONATO 70 mg semanal	RI SEDRONATO 35 mg semanal
2ª OPCIÓN	<div style="color: #c00000;">RANELATO DE ESTRONCIO</div> <div style="color: #c00000;">o</div> <div style="color: #c00000;">RALOXIFENO</div> <p>En los siguientes casos:</p> <ul style="list-style-type: none"> •Contraindicación a bifosfonatos (anormalidades esofágicas u otras) •Imposibilidad de una correcta administración de los bifosfonatos •Intolerancia a los bifosfonatos (efectos adversos esofágicos) •Fracaso al tratamiento con bifosfonatos <p>(raloxifeno de preferencia si antecedentes de cáncer de mama y ranelato de estroncio si antecedentes de tromboembolismo venoso)</p>	
3ª OPCIÓN	<div style="color: #c00000;">TERIPARATIDA</div> <p>En mujeres mayores de 65 años con fracturas previas que han fracasado a las terapias anteriores (criterios de la Guía NICE en prevención secundaria):</p> <ul style="list-style-type: none"> •Con Tscore < -4 DE o menor •Con Tscore < -3 DE, más de dos fracturas previas por fragilidad y un factor de riesgo clínico 	

-Por tanto, el ácido ibandrónico no aporta ninguna ventaja en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales

Nota: [cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación](#)

Fecha de evaluación por la CFyT: 17/09/2008

Fecha de notificación: 27/11/2008

“Decisión adoptada por la CFyT” :**No Incluir en la GFT**

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:

ANEXO

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Los autores/revisores de este informe, Ana Lozano Blázquez declara:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores

-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.

Instrucciones "Declaración de conflicto de intereses":

-Se consideran contrato, becas y ayudas:

-De importe superior a 2.000 € anuales

-Vigentes en la actualidad y en el periodo de un año anterior a la fecha de la declaración.

-Contratos para actividades promocionales de los laboratorios como por ejemplo participación como ponente en mesas redondas, simposiums y presentaciones de nuevos medicamentos organizadas por las compañías farmacéuticas

-Cualquier tipo de beca o ayuda financiada por el laboratorio de forma directa.

-Cualquier otra relación que los autores consideren de interés declarar

-No se consideran para la declaración de conflicto de intereses

-Ayudas puntuales para asistencia a cursos y congresos

-Participación como ponente en actividades docentes y científicas organizadas por sociedades científicas

9.- BIBLIOGRAFÍA.

¹ Ficha técnica Bonviva®. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Bonviva/H-501-PI-es.pdf>

² Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum* 2006;54(6):1838- 46.

³ Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and Tolerability of Intravenous Ibandronate Injections in Postmenopausal Osteoporosis: 2-Year Results from the DIVA Study. *J Rheumatol* 2008; 35(3):488-97.

⁴ Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, 3rd, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004;15(10):792- 8.

⁵ Reginster JY, Adami S, Lakatos P, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006;65(5):654-61.

⁶ Informe EPAR de la EMEA, disponible en:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/bonviva/bonviva.htm>

⁷ Haute Autorité de Santé. Comisión de la transparence. Avis Bonviva. Novembre 2006. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3518_bonviva_.pdf

⁸ Committee for medicinal products for human use. Guideline on the evaluation of new medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. December 2005. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/055295en.pdf>

⁹ Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-1822.

¹⁰ Ibandronato intravenoso. The Medical Letter edición española 2006; 28 (19-20):76-7.

¹¹ Regional Drugs and Therapeutics Centre. Which bisphosphonate?. Drug Update n°58: jan 2008. http://www.nyrtdc.nhs.uk/docs/dud/DU_58_Which_Bis_DU_Final.pdf

¹² Haute autorité de Santé. Commission de la Transparence Francaise. Bonviva solution injectable. Nov 2006. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3518_bonviva_.pdf

¹³ Regional Drugs and Therapeutics Centre. Bisphosphonates for osteoporosis. Safer medication use n°2; jan 2008. <http://www.nyrtdc.nhs.uk/docs/smu/RDTC%20SMU%20Bis%20v1.pdf>

¹⁴ U.S. Food and Drug Administration. Early communication of an ongoing safety review: bisphosphonates. October 2007. http://www.fda.gov/Cder/Drug/early_comm/bisphosphonates.htm

¹⁵ U.S. Food and Drug Administration. Information on: bisphosphonates. January 2008 <http://www.fda.gov/Cder/Drug/infopage/bisphosphonates/default.htm>

¹⁶ <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/bisfosfonatos.htm>

¹⁷ Artiguez A, Bernacer L, Calvo A. Tratamiento de la osteoporosis primaria posmenopáusica. Programa Informed 2007-2008. Servei de Salut de les Illes Balears. http://www.elcomprimido.com/informed07/powerpoint/guia_osteoporosis.ppt