

Italia
Determinazione AIFA 16.07.2009 (*GU n. 180 del 5-8-2009*)
Modifiche alla Nota AIFA 79 di cui alla determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 22 maggio 2009.

IL DIRETTORE GENERALE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;
Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito, con modificazioni, nella legge 24 novembre 2003, n. 326;
Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze n. 245 del 20 settembre 2004;
Visto il decreto legislativo 30 marzo 2001, n. 165, e successive modificazioni;
Vista la legge 15 luglio 2002, n. 145;
Visto il decreto del Ministro del lavoro, della salute e delle politiche sociali del 16 luglio 2008, registrato dall'Ufficio centrale del bilancio al registro visti semplici, foglio n. 803 in data 18 luglio 2008, con cui e' stato nominato il prof. Guido Rasi in qualita' di direttore generale dell'Agenzia Italiana del Farmaco;
Visto il provvedimento 30 dicembre 1993 del Ministero della sanita' - Commissione Unica del Farmaco, pubblicato nel supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 306 del 31 dicembre 1993, recante riclassificazione dei medicinali ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge n. 537/1993;
Visto l'art. 1, comma 4, del decreto-legge 20 giugno 1996, n. 323, convertito, con modificazioni, in legge 8 agosto 1996, n. 425, che stabilisce che la prescrizione dei medicinali rimborsabili dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN) sia conforme alle condizioni e limitazioni previste dai provvedimenti della Commissione Unica del Farmaco;
Visto l'art. 70, comma 2, della legge 23 dicembre 1998, n. 448, recante «Misure per la razionalizzazione e il contenimento della spesa farmaceutica»;
Visto l'art. 15-decies del decreto legislativo 19 giugno 1999, n. 229, recante «Obbligo di appropriatezza»;
Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nel Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n. 142 del 21 giugno 2006, recante attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonche' della direttiva 2003/94/CE;
Vista la legge 22 dicembre 2008, n. 203: «Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato» (legge finanziaria 2009);
Visto il decreto del Ministero della sanita' 22 dicembre 2000;
Vista la determinazione AIFA 29 ottobre 2004 «Note AIFA 2004»(Revisione delle Note CUF);
Vista la determinazione AIFA 27 ottobre 2005: «Modifiche alla determinazione 29 ottobre 2004, recante "Note AIFA 2004" (Revisione delle Note CUF)»;
Vista la determinazione AIFA 14 novembre 2005: «Annullamento e sostituzione della determinazione 27 ottobre 2005, recante: Modifiche alla determinazione 29 ottobre 2004 Note AIFA 2004 revisione delle Note CUF»;
Vista la determinazione 4 gennaio 2007: «Note AIFA 2006-2007 per l'uso appropriato dei farmaci»;
Visto il parere della commissione consultiva tecnico-scientifica nella seduta del 5-6 maggio 2009;
Vista la determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco, 8 giugno 2009 pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 141 del 20 giugno 2009;
Vista la determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 22 maggio 2009, ubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 150 del 1° luglio 2009 - serie generale;
Ritenuto di dover aggiornare la Nota 79;
Visto il parere espresso dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nella seduta del giorno 16 e 17 luglio 2009;

Determina:

Art. 1.
L'allegato 1, parte integrante della presente determinazione, sostituisce il testo della Nota 79, cui alla determinazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco del 22 maggio 2009, pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 150 del 1° luglio 2009 - Serie generale.

Art. 2.
La presente determinazione e' pubblicata nella Gazzetta Ufficiale della Repubblica italiana - Serie generale ed entra in vigore a decorrere dal quindicesimo giorno dalla data della pubblicazione.

NOTA 79

<p>Bifosfonati:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ac. alendronico - ac. risedronico - ac. ibandronico - ac. alendronico <p>vitamina D3</p> <ul style="list-style-type: none"> - raloxifene - ranelato di stronzio - teriparatide - ormone paratiroideo 	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni di rischio:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi: <p><i>ac. alendronico, ac. risedronico, ac. alendronico + vitamina D3</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore - soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < - 4 (o < -5 per ultrasuoni falangi) - soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno < -3 (o < - 4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi <ul style="list-style-type: none"> - storia familiare di fratture vertebrali e/o di femore - artrite reumatoide e altre connettiviti - pregressa frattura osteoporotica al polso - menopausa prima 45 anni di età - terapia cortisonica cronica <p><i>ac. alendronico, ac. alendronico + vitamina D3, ac. risedronico, ac. ibandronico,, raloxifene, ranelato di stronzio.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato, alendronato+vit. D3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa o una frattura di femore. Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della nota 79 (alendronato, alendronato+vit. D3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio), che si presentano cumulativamente con 3 o più pregresse fratture vertebrali severe o di femore o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale. La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano <p><i>teriparatide, ormone paratiroideo</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - soggetti di età superiore a 50 anni in trattamento da più di 12 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi e che si presentano con una frattura vertebrale severa o due fratture vertebrali moderate. <p>La nota si applica su diagnosi e piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre due volte (per un totale complessivo di 18 mesi), di centri specializzati, Universitari o delle Aziende Sanitarie, individuate dalle Regioni e dalle Province autonome di Trento e Bolzano</p> <p><i>teriparatide</i></p> <p>Prima di avviare la terapia con i farmaci sopraindicati, in tutte le indicazioni è raccomandato un adeguato apporto di calcio e vitamina D, ricorrendo, ove dieta ed esposizione solari siano inadeguati, a supplementi con sali di calcio e vitamina D3 (e non ai suoi metaboliti idrossilati). La prevenzione delle fratture osteoporotiche deve anche prevedere un adeguato esercizio fisico, la sospensione del fumo e la eliminazione di condizioni ambientali ed individuali favorenti i traumi. Non deve essere dimenticato, infine, che tutti principi attivi non sono privi di effetti collaterali per cui va attentamente valutato il rapporto vantaggi e rischi terapeutici. Inoltre la loro associazione è potenzialmente pericolosa e va pertanto evitata. Per l'applicazione della Nota 79, la valutazione della massa ossea con tecnica DXA o ad ultrasuoni deve essere fatta presso strutture pubbliche o convenzionate con il SSN.</p> <p>La prescrizione va fatta nel rispetto delle indicazioni e delle avvertenze della scheda tecnica dei singoli farmaci.</p>

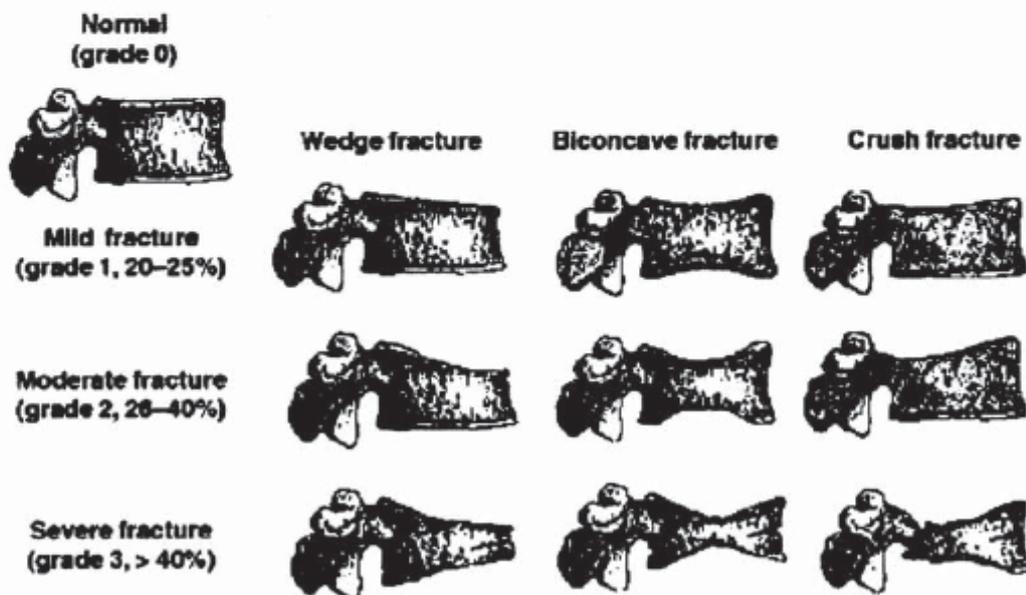
Background

Il trattamento dell'osteoporosi deve essere finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. I provvedimenti non farmacologici (adeguato apporto di calcio e vitamina D, attività fisica) o la eliminazione di fattori di rischio modificabili (fumo, rischi ambientali di cadute) non hanno controindicazioni e possono quindi essere raccomandati a chiunque. L'utilizzo di farmaci è sempre associato a potenziali rischi per cui il loro utilizzo deve essere riservato ai pazienti a rischio più elevato di frattura, che sono poi gli unici per i quali esiste una adeguata documentazione di efficacia. L'utilizzo di farmaci è anche condizionato dal rapporto tra vantaggi e svantaggi la cui stima individuale è spesso complessa e deve tener conto di aspetti di farmaco-economia. Ciò appare particolarmente rilevante per l'utilizzo di teriparatide, da riservare ai pazienti più gravi e quindi a maggior rischio di nuove fratture.

La nota 79 prevede il trattamento farmacologico dell'osteoporosi a carico del SSN per pazienti con rischio di frattura sufficientemente elevato da giustificare gli inevitabili rischi connessi a trattamenti di lungo termine. I pazienti con pregresse fratture osteoporotiche sono quelli più a rischio di ulteriori fratture (> 20% a 10 anni). Va anche sottolineato che l'efficacia anti-fratturativa di tutti i prodotti in nota è stata prevalentemente dimostrata in pazienti con una storia pregressa di frattura vertebrale (studi FIT, VERT, BONE e SOTI). Una condizione di rischio analoga è stata anche documentata per i pazienti ultra-cinquantenni in trattamento cortisonico cronico. La documentazione di efficacia nell'osteoporosi cortisonica per alcuni farmaci giustifica l'estensione della Nota 79 a donne e uomini in trattamento con dosi medio-elevate di corticosteroidi.

In altre condizioni (ad esempio bassa massa ossea) la definizione di una soglia di intervento è complicata dall'interagire di più fattori di rischio oltre che dalla minor documentazione di efficacia dei farmaci disponibili. Dall'analisi di studi epidemiologici di grandi dimensioni, condotti in Nord-Europa e negli USA, è stato possibile sviluppare algoritmi per una stima del rischio di frattura a 10 anni, basata sulla valutazione densitometrica (DXA) del femore o ultrasonografica delle falangi in combinazione con altri fattori di rischio (<http://www.shef.ac.uk/FRAX> oppure algoritmo SIO-MMMS: <http://SIO-MMMS.it>: linee guida). Una ragionevole semplificazione dei suddetti algoritmi consente di identificare due soglie densitometriche ossee a femore o falangi, al di sotto delle quali il rischio di frattura clinica vertebrale a 10 anni sia > 10%: <-4.0 o -3.0 di T score, in relazione alla presenza o meno di ulteriori importanti fattori di rischio.

La teriparatide e l'ormone paratiroideo per il loro profilo di sicurezza vanno riservati a pazienti con una osteoporosi severa e ad altissimo rischio di nuove fratture da fragilità. Questo livello di rischio è identificato dalla presenza di multiple fratture vertebrali severe o dalla comparsa di nuove fratture dopo un congruo periodo di terapia con altri farmaci. La nota prevede che un paziente può essere in nota 79 per teriparatide o paratormone se ha multiple pregresse fratture vertebrali moderate-severe o di femore o, limitatamente a teriparatide, se sono presenti fratture pregresse moderate-severe ed il paziente è in terapia steroidea cronica. La definizione di severità di frattura è quella descritta da Genant sulla base dei seguenti schemi:



Evidenze disponibili

Per tutti i farmaci della Nota 79 è stata documentata l'efficacia sul rischio di fratture vertebrali post-menopausali con percentuali di riduzione del rischio comprese tra 30 e 60% e con un numero di donne da trattare per 3 anni per evitare una frattura vertebrale (*Number Needed to Treat*, NNT), compresa fra 10 e 20, tra i soggetti a più elevato rischio. In soggetti a minor rischio il NNT a 3 anni è superiore a 200. L'effetto sulle fratture di femore è ben documentata solo per

alcuni farmaci. Va ricordato che in soggetti anziani per la prevenzione delle fratture di femore sono disponibili più solide documentazioni di efficacia con la correzione dell'apporto di vitamina D. E' stato documentato che la carenza di vitamina D vanifica del tutto l'effetto dei farmaci per il trattamento dell'osteoporosi.

L'alendronato è disponibile in Nota 79 anche in associazione con vitamina D. L'unico studio comparativo condotto con questa associazione in soggetti non vitamina D- carenti, non dimostra alcun vantaggio rispetto alla formulazione standard.

Nel maschio l'efficacia terapeutica è stata valutata in *trials* controllati e randomizzati per alendronato e risedronato ai quali pertanto si riferisce la nota. Il numero dei pazienti del *trials* era modesto e non era calcolato per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche. L'efficacia per la prevenzione delle fratture è quindi in parte surrogata dai dati sulla massa ossea.

In soggetti in trattamento cortisonico effetti favorevoli dei bisfosfonati sulla densità minerale ossea sono stati rilevati in più *trial* randomizzati. L'efficacia per la prevenzione delle fratture vertebrali (ma non delle fratture non vertebrali) è stata dimostrata in *trial* randomizzati per risedronato e l'alendronato. In questi e in altri studi, l'esposizione ai corticosteroidi in grado di aumentare in maniera clinicamente rilevante il rischio di fratture osteoporotiche, è generalmente stimata in 7,5 mg/die o più di prednisone o equivalenti. È importante l'osservazione che gli effetti favorevoli dei bisfosfonati sulle fratture e sulla densità minerale ossea sono più evidenti in uomini ultra-cinquantenni ed in donne in post-menopausa. In un recente studio la terapia con teriparatide si è dimostrata superiore ad alendronato nel ridurre il rischio di frattura in soggetti in terapia cronica con cortisonici.

Il trattamento con teriparatide riduce il rischio di frattura vertebrale a valori inferiori al 10% in 10 anni anche in soggetti ad alto rischio. Il suo utilizzo è limitato a questi ultimi pazienti per il suo ancora incerto profilo di sicurezza (vedi sotto).

Tra le forme severe di osteoporosi va inclusa anche la Osteogenesi Imperfetta. Le forme severe di osteoporosi idiopatica ad esordio giovanile sono assimilabili alla Osteogenesi Imperfetta. Il neridronato è l'unico farmaco con indicazione e prescrivibilità a carico del SSN per questa patologia.

Particolari avvertenze

Alendronato, risedronato e ibandronato appartengono alla classe dei bisfosfonati. Questi farmaci non sono privi di effetti indesiderati. Tra questi il più comune, quando i farmaci sono assunti per os, è la comparsa o accentuazione di esofagite particolarmente in persone con reflusso gastro-esofageo o alterata motilità esofagea o che assumono FANS o che sono incapaci di seguire le raccomandazioni del foglietto illustrativo (compressa presa a digiuno con abbondante acqua, rimanendo in posizione eretta o seduta per almeno trenta minuti). Questo effetto collaterale è apparentemente meno frequente con le formulazioni intermittenti (settimanale o mensile).

La terapia con bisfosfonati è stata associata alla comparsa di osteonecrosi delle ossa del cavo orale. Numerose evidenze scientifiche hanno ormai dimostrato la correlazione tra l'osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) e l'impiego terapeutico dei bisfosfonati, nonché il meccanismo patogenetico molecolare che sottende l'insorgenza di questo effetto collaterale; negli ultimi anni, in particolare dal 2003 al 2007, sono stati segnalati 1113 casi di ONJ descritti in 65 articoli scientifici. L'aumento della segnalazione dell'osteonecrosi da bisfosfonati, se da un lato mette in evidenza la sottostima e l'under reporting del fenomeno stesso, dall'altro rende ragione della crescente attenzione, da parte delle Autorità Regolatorie, nei riguardi di questa particolare classe di farmaci. Studi clinici hanno inoltre stimato che l'insorgenza dell'ONJ è associata non solo alla somministrazione endovenosa di bisfosfonati ad alte dosi, ma anche a quella orale normalmente impiegata per il trattamento dell'osteoporosi, anche se con una incidenza inferiore. Alla luce di queste evidenze, le Autorità Regolatorie di diversi paesi hanno ritenuto necessario mettere a disposizione del personale medico e medico-odontoiatrico, specifiche raccomandazioni al fine di poter gestire e contenere il fenomeno dell'osteonecrosi indotta da bisfosfonati. Si raccomanda a tutti i pazienti in trattamento con bisfosfonati una rigida ed attenta igiene orale e profilassi antibiotica in caso di interventi dentari cruenti (estrazioni, impianti, ecc). E' preferibile effettuare interventi di igiene dentaria (granulomi, infezioni, ecc) prima di avviare terapia con bisfosfonati.

Inoltre, di recente, l'Advisory Committee dell'FDA ha pubblicato un warning circa l'eventuale insorgenza di dolore severo, talora disabilitante, a livello osseo, articolare o muscolare associato alla assunzione di bisfosfonati. Tale sintomatologia differisce dalla sindrome acuta simil-influenzale (acute-phase reaction APR) caratterizzata da febbre, raffreddore, dolore osseo, artralgia e mialgia che comunemente si osserva in seguito a somministrazione endovenosa dei bisfosfonati iniettabili.

Il raloxifene è un modulatore dei recettori estrogenici. I suoi effetti sono simil-estrogenico su osso (riduzione del turnover) e fegato (riduzione di colesterolo e lipoproteine LDL) e anti-estrogenici su endometrio e mammella. Da studi specifici è emerso che raloxifene ha un effetto neutro sul rischio cardio-vascolare, mentre si associa ad un significativo aumento del rischio di ictus e trombo-embolismo venoso.

Il meccanismo d'azione del ranelato di stronzio è ancora poco conosciuto, sembra che inibisca il riassorbimento osseo e contemporaneamente stimoli la formazione di tessuto osseo. La terapia con ranelato di stronzio si associa ad incremento del rischio di trombo-embolismo venoso e a reazioni allergiche gravi (sindrome DRESS).

La teriparatide stimola la neoformazione di osso soprattutto a livello della colonna. Il trattamento cronico provoca nei ratti la comparsa di osteosarcomi. Ciò giustifica sia la limitata durata dei trattamenti sia la necessità di limitare la prescrivibilità a centri specialistici particolarmente qualificati.

Bibliografia

1. Adachi JD et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and fracture in patients on glucocorticoids. *Arthritis and Rheum* 2001;44:202-11.
2. Adami S, et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2009 Feb;20:239-44. Epub 2008 Jun 13.

3. Adami S et al. Fracture Incidence and Characterization in Patients on Osteoporosis Treatment: The ICARO Study *J Bone Min Res* 2006;21:1565-1570.
4. Barrett-Connor E et al. Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355:125-37.
5. Bischoff-Ferrari HA et al Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 2005;293:2257-64.
6. Black DM et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
7. Chesnut CH et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1241-49
8. 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. *JAMA* 1998;280:2077-82.
9. De Groen PC, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996;335:1016-21.
10. Ettinger B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.
11. Harris ST et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;282:1344-52.
12. Kanis JA et al. Ten-year probabilities of clinical vertebral fractures according to phalangeal quantitative ultrasonography. *Osteoporos Int* 2005;16:1065-70.
13. Lenchik L, Rogers LF, Delmas PD, Genant HK. Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures: importance of recognition and description by radiologists. *Am J Roentgenol* 2004 ;183:949-58.
14. Lindsay R et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285: 320-3.
15. McClung M, et al. Effect of risedronate on hip fracture risk in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-40
16. Meunier PJ et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004;350:459-68.
17. Migliorati CA et al Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Onco*. 2006 ;7:508-14.
18. Neer RM et al Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
19. Orwoll E et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343:604-10.
20. Reginster J et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteop Intern* 2000;11:83-91.
21. 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 Endocrinol Metab* 2005;90:2816-22
22. Ruggiero SI et al Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. Background and guidelines for diagnosis, staging and management: Oral Sur Oral Med Oral Path Oral Rad Endod 2006. 102:433-441.
23. Saag KG, et al . Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15;357(20):2028-39
24. Società Italiana di Reumatologia et al. Linee Guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. Sinossi. Edimes, Pavia, 2006.
25. Van Staa TP et al. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87
26. Wallach S et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calc Tissue Int* 2000;67:277-85
27. WHO Study Group on Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. 1994. Geneva, World Health Organization. Technical report series 843.
28. Edwards BJ et al. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol*. 2008; 9:1166-72.
29. Silverman SL et al. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *Am J Med*. 2009;122:S33-45.
30. US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: Bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel + Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa). January 7, 2008. consultabile on-line su: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/bisphosphonatesHCP.htm> (ultimo accesso 06 aprile 2009)