

Gentile Signora/e, Lei dovrà essere sottoposta/o a trattamento con Bisfosfonati (BP) perché è affetta/o da **Osteoporosi; Malattia ossea di Paget; Ipercalcemia; Algodistrofia Displasia fibroso-ossea; Osteogenesi Imperfetta.**

Nel suo caso si propone la somministrazione del farmaco:.....

Affinché sia informata/o in maniera per Lei chiara e sufficiente sulla terapia cui è stata data indicazione, La preghiamo di leggere con attenzione questo documento che contiene alcune informazioni che saranno meglio dettagliate nel corso del colloquio con il medico. Tali informazioni hanno lo scopo di permetterLe di decidere in modo libero, chiaro e quindi più consapevole se eseguire o no la terapia.

La informiamo, inoltre, che questa Struttura accoglie anche medici in formazione specialistica che partecipano, alle attività delle equipe medica, laddove valutati idonei allo scopo e comunque sotto la direzione di professionisti strutturati.

1. DIAGNOSI

Osteoporosi; Malattia ossea di Paget; Ipercalcemia; Algodistrofia Displasia fibroso-ossea; Osteogenesi Imperfetta.

2. TRATTAMENTO PROPOSTO

Il trattamento proposto consiste nella somministrazione di bisfosfonati.

I Bisfosfonati (BP) sono farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo (bloccano la distruzione ossea) e sono impiegati per prevenire o trattare l'osteoporosi, la Malattia ossea di Paget, l'ipercalcemia (aumento del calcio nel sangue) da tumore e per altre condizioni associate ad aumentata attività osteoclastica (le cellule che riassorbono/distruggono l'osso). Recentemente l'uso dei bisfosfonati è stato approvato anche per una condizione clinica chiamata Algodistrofia.

Sono farmaci bisfosfonati (BP): **Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Zoledronato, Neridronato, Clodronato.**

3 DESCRIZIONE SOMMINISTRAZIONE FARMACO

I Bisfosfonati possono essere somministrati per via orale, intramuscolare ed endovenosa secondo il principio terapeutico utilizzato.

- **Alendronato**, farmaco somministrabile per via orale (in compresse e solubile), con cadenza settimanale;
- **Risedronato**, farmaco somministrabile per via orale, con cadenza settimanale o mensile, disponibile alla dose di 35 mg la settimana o di 75 mg per due giorni consecutivi al mese;
- **Ibandronato**, farmaco somministrabile per via orale o per via endovenosa, disponibile in commercio alla dose di 150 mg il mese per via orale e alla dose di 3 mg ogni tre mesi per via endovenosa;
- **Zoledronato**, farmaco somministrabile per via endovenosa;
- **Neridronato**, farmaco somministrabile per via intramuscolare ed endovenosa: si somministra da 25 mg a 100 mg e.v., in funzione del peso corporeo, in un'unica somministrazione per infusione lenta, previa diluizione in 250-500 ml di soluzione fisiologica. La posologia orientativa è di 2 mg/kg di peso corporeo ogni 3 mesi. Negli adulti la dose totale può essere frazionata in dosi i.m. da 25 mg/die a 4 giorni consecutivi ogni 3 mesi; Nel conteso di un'algodistrofia la dose è di 100 mg e.v. al giorno ogni 3 giorni

per un totale di 400 mg di neridronato, somministrati in infusione endovenosa lenta previa diluizione in 250-500 ml di soluzione fisiologica.

- **Clodronato**, farmaco somministrabile per via orale, intramuscolare o endovenosa;

La terapia con Bisfosfonati che prevedono la somministrazione per via endovenosa è effettuata in regime di Ambulatorio Terapeutico.

4 POTENZIALI BENEFICI

I Bisfosfonati aumentano la densità ossea riducendo il rischio di tutte le fratture osteoporotiche (vertebrali, femorali e di polso).

- **Caratteristiche dei singoli farmaci:**

- **Alendronato**, riduce del 30-50% il rischio di tutte le fratture in soggetti affetti da osteoporosi, con efficacia dimostrata soprattutto a livello del rachide e in soggetti con bassa densità minerale ossea (BMD: T-score<-2) anche in assenza di fratture. La riduzione del rischio di frattura del femore in donne in post-menopausa ed in anziane affette da osteoporosi è del 45%.

Nei maschi osteoporotici l'alendronato, determina aumento della BMD (massa ossea) lombare e femorale e riduce il rischio di fratture vertebrali. Inoltre, previene la riduzione di massa ossea nei soggetti androgeno-deprivati per il trattamento del tumore della prostata. È inoltre efficace trattamento nei soggetti in trattamento cronico con cortisonici.

- **Risedronato**, analogamente all'alendronato, il risedronato riduce l'incidenza di nuove fratture vertebrali e periferiche in soggetti con bassa BMD o che presentano fratture vertebrali, con riduzione del 40% dell'incidenza di fratture del femore in donne osteoporotiche di 70-90 anni.

In maschi con bassa BMD ne produce l'aumento riducendo i markers del metabolismo osseo (o turnover osseo: molecole che indicano il grado di distruzione e formazione ossea). È inoltre efficace trattamento nei soggetti in trattamento con cortisonici cronico.

- **Ibandronato**, la somministrazione orale mensile riduce i marcatori del metabolismo osseo (molecole che indicano il grado di distruzione e formazione ossea) e aumenta la BMD e riduce il rischio di fratture vertebrali come con alendronato e risedronato.

La somministrazione endovenosa trimestrale, riduce i marcatori del metabolismo osseo, aumenta grandemente la BMD e riduce il rischio di fratture cliniche come l'ibandronato per via orale. Inoltre, studi di metanalisi (lavori in cui si analizzano tutti gli studi fatti per un determinato argomento), riportano che una dose cumulativa di almeno 10,8 mg determina una riduzione del 30-40% di fratture non vertebrali.

Nei maschi che hanno subito trapianto cardiaco, Ibandronato alla dose 3 mg ogni tre mesi per via endovenosa riduce i livelli dei markers del turnover osseo, previene la perdita di massa ossea e riduce l'incidenza di fratture vertebrali.

- **Zoledronato**, il trattamento in soggetti in menopausa, con 5 mg l'anno per via endovenosa con acido zoledronico, induce un'importante riduzione dei marcatori del metabolismo osseo (molecole che

indicano il grado di distruzione e formazione ossea (turnover osseo), un aumento progressivo della BMD e la riduzione del 70% delle fratture vertebrali, del 25% delle fratture non vertebrali, del 40% delle fratture del femore.

In uomini anziani e in donne trattati chirurgicamente per frattura del femore, il trattamento condotto entro 90 giorni dall'intervento, il trattamento con acido zoledronico determina aumento di BMD del femore, riduce l'incidenza delle fratture cliniche (comprese quelle del femore) e riduce la mortalità del 30%. In uomini e donne trattate cronicamente con corticosteroidi, la somministrazione da acido zoledronico riduce grandemente il metabolismo osseo e aumenta significativamente la BMD se comparato al risedronato. In uomini sottoposti a terapia antiormonale perché affetti da tumore della prostata, la somministrazione di acido zoledronico riduce il turnover e previene la perdita di massa ossea.

- **Neridronato**, è un bisfosfonato indicato per il trattamento dell'Osteogenesi imperfetta, una malattia genetica caratterizzata da fratture spontanee che compaiono in età infantile. Anche nella malattia ossea di Paget si è dimostrato efficace nel sopprimere il metabolismo osseo ma 100 mg per via endovenosa per 2 giorni consecutivi anche se dosi inferiori possono essere sufficienti per forme meno severe di malattia. L'opportunità di ripetere il ciclo terapeutico andrà valutata dopo non meno di 6 mesi, quando l'effetto terapeutico sul turnover osseo (fosfata alcalina sierica) del primo ciclo si sarà completamente espresso. La dose raccomandata è di 100 mg e.v. al giorno ogni 3 giorni per un totale di 400 mg di neridronato, somministrati in infusione endovenosa lenta previa diluizione in 250-500 ml di soluzione fisiologica. Recentemente il Neridronato ha avuto l'indicazione nel trattamento dell'algodistrofia. La dose raccomandata è di 100 mg e.v. al giorno ogni 3 giorni per un totale di 400 mg di neridronato, somministrati in infusione endovenosa lenta previa diluizione in 250-500 ml di soluzione fisiologica.
- **Clodronato**, è utilizzato in numerose patologie con fragilità dello scheletro. Il farmaco è disponibile nella formulazione orale, nella formulazione intramuscolare ed endovenosa, indicato nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale, nelle osteolisi tumorali, mieloma multiplo e iperparatiroidismo primario. Non vi sono molti lavori finalizzati a valutare l'efficacia antifratturativa del clodronato e in particolare non sono presenti, al momento, studi randomizzati e controllati sull'effetto antifratturativo del clodronato per via intramuscolare.

5. RISCHI CONNESSI/EFFETTI COLLATERALI POSSIBILI E/O PREVEDIBILI E COMPLICANZE

Data la possibilità di eventi avversi le cui manifestazioni risentono del tempo di esposizione al farmaco, è necessario un monitoraggio del tempo della terapia.

Sulla base dei dati ad oggi disponibili è necessario che il trattamento con bisfosfonati sia rivisto dopo 5 anni di terapia per i farmaci: alendronato, risedronato o ibandronato e dopo 3 anni per l'acido zoledronico e ibandronico per via e.v.

L'interruzione del trattamento con alendronato, ibandronato o risedronato, è associata a una riduzione della massa ossea (BMD) e a un incremento del metabolismo osseo dopo 2-3 anni per l'alendronato, 1-2 anni per

l'ibandronato e risedronato. Nei pazienti con un elevato rischio di frattura o pazienti che hanno una storia clinica di osteoporosi con fratture è necessaria una valutazione per decidere il prosieguo della terapia.

Per quanto riguarda la terapia con zoledronato, l'effetto benefico sulla massa ossea (BMD) persiste per almeno altri 3 anni. Nella maggior parte dei casi il trattamento con zoledronato si può interrompere dopo 3 anni e nel caso si continui può essere eseguita una rivalutazione dopo 3 anni.

Effetti collaterali possibili e/o prevedibili e Complicanze

Le complicanze riguardanti la terapia con farmaci Bisfosfonati possono essere frequenti e rare come di seguito riportate:

- **Complicanze frequenti:**

L'uso di bifosfonati e in particolare quelli somministrati per via endovenosa può essere associato a una sintomatologia di tipo influenzale caratterizzata da affaticamento, dolori osteo-muscolari e febbre. Tale condizione è spesso definita "reazione di fase acuta", caratterizzata da febbre, brividi e sintomi simil-influenzali, i quali sono transitori e dopo un periodo di 1-3 giorni dall'esordio tendono a scomparire spontaneamente oppure possono essere curati con analgesici e paracetamolo o altri antipiretici; solitamente si manifestano in seguito alla prima somministrazione del farmaco e non ricompaiono necessariamente dopo l'assunzione delle dosi successive. Il quadro simil-influenzale è dovuto all'iperproduzione, indotta dai bisfosfonati stessi, di citochine proinfiammatorie, come Il-6 e TNF-alfa, da parte delle cellule del sistema immunitario. La reazione sembra essere più frequente in seguito a somministrazione endovenosa, mentre si verifica molto raramente in seguito ad assunzione orale.

I bisfosfonati quando assunti per via orale hanno uno scarso assorbimento e possono causare irritazione esofagea o esofagiti in rari casi.

- **Complicanze rare:**

I bisfosfonati sono potenti soppressori del riassorbimento (distruzione) osseo. Questa inibizione del rimodellamento osseo potrebbe teoricamente essere causa di microdanno **compromettendo la robustezza dell'osso aumentando il rischio di frattura per traumi di modica entità o aumentare il tempo della riparazione ossea.**

- **Osteonecrosi della mandibola**

Dal 2003 sono stati segnalati, in pazienti con malattia metastatica ossea o mieloma, casi di osteonecrosi della mandibola (ONJ) associata alla terapia con bisfosfonato, zoledronato, alle dosi registrate per tali patologie. L'ONJ è un'area di osteomielite cronica con scarsa tendenza alla guarigione, ad andamento torbido, in genere sostenuta da *Actinomyces israeli* e *Actinobacillus actinomycetem comitans* (comunemente presenti nella flora microbica del cavo orale). I segni e i sintomi di esordio sono piuttosto subdoli nella fase iniziale. Per un lungo periodo vi può essere solo la presenza di una piccola area di osso esposto, senza alcun sintomo di accompagnamento. Tra i segni e sintomi che si associano all'ONJ vi sono talvolta parestesie e disestesia alla lingua e alla mandibola/mascella, alitosi, trisma, disfagia. Le caratteristiche cliniche dell'ONJ nei pazienti con osteoporosi non sono gravi come quelle dei pazienti neoplastici, clinicamente meno gravi e con un'elevata percentuale di guarigioni, spesso con sola terapia

medica. I pazienti in trattamento con bisfosfonati a bassa dose come previsto per l'osteoporosi hanno un rischio di sviluppare una ONJ lievemente più elevato rispetto alla popolazione che non fa uso di questi farmaci. Il rischio di ONJ è stimato tra 1/10.000 e 1/100.000 pazienti / anno e appare solo lievemente aumentato rispetto alla popolazione generale che non usa questi farmaci. E' pertanto importante distinguere nella definizione del rischio la situazione oncologica da quella di osteoporosi.

Per il trattamento dell'ONJ, sarà il suo dentista a eseguire il trattamento con terapia medica o chirurgica e che potrà fare riferimento alle raccomandazioni indicate nel documento stilato dalla Società dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro e dall'Associazione Nazionale Dentisti Italiani (SIOMMMS/ANDI) e condivisa da molte Società Scientifiche (http://www.sefap.it/farmacovigilanza_news_200905/Raccomandazioni_ONJ-BPs_ANDI-SIOMMMS_7apr09.pdf) e nel documento redatto dalla SICMF - Società Italiana di Chirurgia Maxillo-

Facciale e SIPMO - Società di Patologia e Medicina Orale (Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione-https://www.sipmo.it/wp-content/uploads/2020/08/SICMF-SIPMO-2.0_web-con-cover-2020.pdf).

Se deve eseguire interventi odontoiatrici avverta il Medico che la visiterà nel nostro Centro e il suo Dentista per stabilire un trattamento adeguato.

- **Fratture atipiche del femore**

Le fratture atipiche del femore sono state riportate come effetto di categoria localizzate in sede sottotrocanterica e diafisaria del femore (una sede non tipica delle fratture da osteoporosi) principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e si manifestano con la comparsa di dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenze radiologiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa.

Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto, nei pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale, deve essere esaminato il femore controlaterale. E' stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture.

Sono tuttavia necessari ulteriori studi per spiegare la comparsa di queste fratture e quali siano le caratteristiche dei pochi pazienti che le presentano.

Nel caso vi sia il sospetto di frattura atipica femorale il medico deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto benefico rischio individuale. Nel sospetto di frattura atipica del femore si consigliano i seguenti esami: Rx bilaterale; RMN e Scintigrafia.

Durante il trattamento è importante che Lei segnali al medico l'eventuale comparsa di dolore alla coscia, all'anca o all'inguine in modo da poter eseguire una diagnosi precoce.

- **Fibrillazione atriale**

Taluni casi di fibrillazione atriale sono stati evidenziati in alcuni studi clinici. Tuttavia, non è spiegabile ad oggi l'associazione tra aritmia atriale e l'impiego dei bisfosfonati.

L'FDA (Food and Drug Administration) ha dichiarato che una revisione di studi clinici riguardo ai farmaci per il trattamento dell'osteoporosi, non ha mostrato nessuna chiara associazione tra questi farmaci e la fibrillazione atriale, un'aritmia.

Nel 2007, un articolo pubblicato sul The New England Journal of Medicine (NEJM) aveva mostrato che questi farmaci potevano essere associati a fibrillazioni atriale nelle donne più anziane.

La revisione ha riguardato dati su 19.687 pazienti trattati con bisfosfonati 18.358 trattati con placebo, seguiti per periodi compresi tra 6 mesi e 3 anni. La presentazione di fibrillazione atriale è risultata rara in ciascun studio. Nel 2010 uno studio pubblicato sul Journal of Bone and Mineral Research ha sottolineato che nello studio Horizon (uno studio con acido zoledronico) è stato riscontrato un aumento di casi di Fibrillazione Atriale.

E' importante che segnali al Medico eventuali patologie cardiache di cui Lei soffre per permettere al medico di decidere se la terapia con bisfosfonati è opportuna.

- **Disturbi Visivi**

La possibile correlazione tra bisfosfonati e disturbi visivi è stata postulata per la prima volta nel 2003 dal sistema di farmacovigilanza canadese. Non tutti i bisfosfonati causano disturbi visivi; infatti, tali effetti collaterali appaiono nella scheda tecnica solamente di alcuni di loro: uveite, sclerite, episclerite, irite, xantopsia, congiuntivite e dolore oculare sono reazioni note solo per gli acidi alendronico (alendronato), risedronico (risedronato) e zoledronico (zoledronato). A livello italiano sono state raccolte 55 segnalazioni di reazioni oculari nel 2010; 30 associate ad acido alendronico, 13 a risedronico, 5 a clodronico, 4 a zoledronico, 2 a ibandronico e una a neridronico. (Segnalazioni di farmacovigilanza AIFA)

- **Ipocalcemia**

Un effetto secondario della terapia con bisfosfonati è l'ipocalcemia transitoria: tali farmaci bloccano, infatti, la distruzione ossea, riducendo così la concentrazione del calcio nel sangue. L'aumento di un ormone chiamato paratormone evita l'instaurarsi di un significativo abbassamento del calcio nel sangue. ipocalcemia; tuttavia, in alcuni casi questo meccanismo di compensazione può essere bloccato e il risultato può essere un abbassamento del calcio nel sangue.

- **Reazioni cutanee**

Le reazioni cutanee maggiormente frequenti in seguito alla terapia con bisfosfonati sono orticaria e prurito; in particolare il rush cutaneo rappresenta una delle motivazioni che portano all'interruzione della cura con alendronato. Eventi più severi come la sindrome di Steven-Johnson e la necrolisi epidermica tossica sono molto rari (1<10.000 pazienti). In uno studio condotto su 13.180 pazienti in cura con risedronato a seguito di una condizione osteoporotica si sono verificate 42 reazioni avverse a carico della cute, riportando solamente un caso di sindrome di Steven Johnson, tutti gli altri casi erano di lieve e trattabile entità.

Gli effetti tossici possono essere:

- Tossicità renale

Un trial clinico di lunga durata (21 mesi), condotto su pazienti malati di cancro ad elevato rischio di metastasi ossee, ha rilevato la comparsa di un effetto tossico sul rene in corso di terapia con acido zoledronico. Nello studio, dopo il trattamento con acido zoledronico per via endovenosa, la percentuale di pazienti con aumento della creatinina sierica è stata del 10,9% per la dose di 4 mg e del 12,7% per la dose di 8/4 mg, contro il 6,7% per il placebo. In seguito a biopsia si è notato che il meccanismo di tossicità consiste in necrosi tubulare acuta.

L'ibandronato, invece, presenta una minore tossicità renale.

6. CONDIZIONI CLINICHE CHE RENDONO PIÙ COMPLESSA LA TERAPIA

I bisfosfonati per via orale sono controindicati nel caso di patologie esofagee (esofagite, stenosi, acalasia); d'impossibilità di stare a busto eretto per più di 30 minuti; ipocalcemia. Non devono essere assunti in gravidanza o allattamento: l'uso nelle donne in età fertile è quindi condizionato a un'efficace contraccezione. Devono essere assunti con opportune precauzioni nel caso di patologie gastroesofagee (reflusso gastro-esofageo, disfagia, gastrite, duodenite, ulcera gastrica o duodenale) o renali (clearance della creatinina minore di 35 ml/min).

7. CONSEGUENZE DELLA MANCATA SOMMINISTRAZIONE DEL FARMACO

Una frattura a causa dell'osteoporosi avviene ogni 3 secondi in tutto il mondo, con fratture tipiche a livello della colonna vertebrale e dell'anca che conducono ad un incremento della mortalità e una riduzione della qualità di vita. Una su tre donne anziane e un uomo su cinque anziani sperimenteranno una frattura da fragilità dopo l'età di 50 anni. Studi clinici controllati con placebo e randomizzati della durata di 3 o 4 anni supportano l'efficacia di amino-bisfosfonati (BPS) nel ridurre il rischio di fratture vertebrali (dal 40% al 70%), le fratture dell'anca (dal 20% al 50%), e le fratture non-vertebrali (dal 15% al 39%), a seconda del farmaco. Essi sono approvati dalla US Food and Drug Administration (FDA, Agenzia Americana per i Medicinali) e l'Agenzia europea per i medicinali (EMA). Dati recenti hanno mostrato l'efficacia e la sicurezza di questi farmaci anche per l'impiego a lungo termine e prove di estensione hanno suggerito l'efficacia della terapia BP prolungata nel mantenimento della densità ossea fino a 10 anni con Alendronato, 7 anni con Risedronato, e 6 anni con acido zoledronico.

8. ALTERNATIVE TERAPEUTICHE

Secondo la nota 79 AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) il trattamento con Bisfosfonati e in particolare con risedronato, alendronato e zoledronato, è di prima scelta nella prevenzione secondaria di soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali, di femore o in altra sede. In condizioni particolarmente severe il teriparatide è un farmaco che può essere somministrato in alternativa.

Nel caso via sia un'osteoporosi senza fratture ma in soggetti che usano cortisonici o in pazienti sottoposti a terapia antiormonale per patologia oncologica, è di prima scelta il trattamento con risedronato, alendronato o zoledronato. Nei pazienti sottoposti a terapia antiormonale per patologia oncologica si può usare come terapia di prima scelta anche un'altra molecola che è il Denosumab.

9. COMPORTAMENTI DA OSSERVARE PRIMA E DOPO IL TRATTAMENTO

Prima del trattamento:

- è necessario che esegua i seguenti esami: Creatinina, Creatinuria 24 ore, Clearance della creatinina, Calcio plasmatico, Proteine totali e Protidogramma.
- potrà fare colazione e può assumere eventuali farmaci previsti nella sua giornata

Il giorno del trattamento:

- eseguirà visita dal medico che misurerà i parametri vitali: Pressione Arteriosa, Attività cardiaca, Polso. Il medico valuterà inoltre il quadro odontoiatrico riportando sull'apposita scheda gli eventuali interventi odontoiatrici importanti;
- dopo la visita medica, si accomoderà nella poltrona di Ambulatorio Terapeutico;
- l'infermiera posizionerà l'agocanula per l'infusione del farmaco. La durata del trattamento dipende dal tipo di bisfosfonato che viene usato: Ibandronato e zoledronato: circa 20 minuti seguiti da un lavaggio con soluzione fisiologica. Neridronato e Clodronato: circa 2 ore e mezzo

Dopo il trattamento:

- si suggerisce di bere 1 litro di acqua nell'arco della giornata.
- nel caso si manifesti una Sindrome simil-influenzale potrà assumere tachipirina 1000 mg 1 cp fino a 3 volte al die.

10. COMPORTAMENTO DA TENERE NEL DECORSO

Dopo infusione non sono necessari accorgimenti particolari e potrà svolgere regolare attività.

11. STRUTTURE AZIENDALI DI RIFERIMENTO

- SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo

Attestazione di presa visione e lettura dell'informativa

Nome e Cognome in stampatello del paziente, del delegato o di altro soggetto legittimato

.....

Firma del paziente, del delegato o di altro soggetto legittimato

Attestazione di presa visione e lettura dei rischi aggiuntivi connessi al particolare suo stato di salute, di seguito brevemente riassunti

(Barrare se non compilato)

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Firma del paziente, del delegato o di altro soggetto legittimato

.....

Firma del medico

.....

data

.....