



## Gestione delle attività di minimizzazione del rischio per un prodotto medicinale generico contenente il bifosfonato acido clodronico

Sara D'Alessandro, Enrico Magni

EG S.p.A., Milano, Italy

### PAROLE CHIAVE

Bisphosphonates  
IPN  
AIFA  
SPC  
Safety variation  
EU-RMP  
ICSRs  
DHCP

### Abstract

**Objective:** To manage all needed Pharmacovigilance Activities in order to minimize the Risks related to the administration of bisphosphonates focusing on a generic medicinal product containing clodronic acid, following the conclusion of the Referral procedure under article 31 (decision adopted by the European Committee on July 13rd, 2011) and further Italian Health Authority (AIFA) safety communications.

**Methods:** The Italian Pharmacovigilance Network (IPN) has been checked twice a day from July 2011 to January 2012 for monitoring all AIFA communications about bisphosphonates. Moreover, a research has been done starting from the launch date of the medicinal product containing clodronic acid until January 2012 to collect all Individual Case Safety Reports (ICSRs) received for clodronic acid either in IPN, or in the company pharmacovigilance database containing ICSR from all sources (also spontaneous report no via IPN, worldwide scientific literature research, studies). A review of the Summary of Product Characteristics (SPC) has been done, according to the AIFA request for the submission of the needed text change. All relevant data for the product (ICSRs, sales data, regulatory information) have been internally collected at the company for preparing the Risk Management Plan, according to the European template.

**Results:** In the IPN 74 case reports were collected for the active substance and only 1 for the medicinal product. Additionally, in the company database 22 ICSR were collected from other available sources (no IPN). Out of these, no ICSR concerned atypical femoral fractures. A Safety variation was submitted in September 2011 with text changes of SPC in the sections 4.2, 4.4, 4.8 according to the AIFA request on August 31<sup>st</sup>, 2011, following the conclusion of Referral procedure under article 31 for bisphosphonates. During the period September 2011 - January 2012, a Risk Management Plan has been prepared according to the AIFA request on September 12<sup>th</sup>, 2011, following the conclusion of Referral procedure under article 31 for bisphosphonates. The document was submitted to AIFA at the end of March 2012. During the period December 2011 - January 2012, the Dear HealthCare Professional Letter distribution has been done with the cooperation of all other involved Italian Marketing Authorisation Holders, due to the AIFA request on November 30<sup>th</sup>, 2011 related to use of bisphosphonates and the risk of atypical femoral fractures.

**Conclusion:** During the post-marketing period for the generic medicinal product containing clodronic acid, a patient exposure of 6.305 patient years has been calculated according to the DDD (WHO-ATC). Both serious and non serious ICSR were reported concerning clodronic acid from all company available sources, but no ICSR regarding atypical femoral fractures. All the AIFA requested activity have been implemented for minimizing the risks related to clodronic acid. The close monitoring of atypical femoral fractures has been managed during Routine PV activities and it will continue, according to the EU-RMP.

## Introduzione

I bifosfonati sono medicinali utilizzati per trattare e prevenire le patologie ossee [1]. Appartengono a questa classe di farmaci acido alendronico, acido clodronico, acido etidronico, acido ibandronico, acido neridronico, acido pamidronico, acido risedronico, acido tiludronico e acido zoledronico. I bifosfonati sono stati autorizzati in Europa negli anni '90, inizialmente per il trattamento dell'ipercalemia (elevati livelli di calcio nel sangue) e per prevenire problemi alle ossa in pazienti con cancro, successivamente anche per il trattamento dell'osteoporosi (una malattia che rende fragili le ossa) e il morbo di Paget (una patologia riguardante la crescita delle ossa che causa deformità ossea).

Nel 2008 il *Pharmacovigilance Working Party* (PhWVP) del Comitato dell'Agenzia per i prodotti medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA aveva richiesto di aggiungere un'avvertenza agli stampati dei medicinali contenenti acido alendronico nell'Unione Europea (EU), a causa dell'aumentato rischio di fratture atipiche del femore, senza o con trauma moderato, correlato alla somministrazione di acido alendronico [1-5].

Il PhWVP decideva inoltre di mantenere tale rischio sotto stretto monitoraggio perché l'effetto poteva essere considerato un effetto di classe, comune a tutti i bifosfonati.

Nell'aprile 2010, il PhWVP confermava, sulla base di ulteriori dati di letteratura e di rapporti dopo la commercializzazione, che le fratture atipiche del femore potevano essere un effetto di classe e che quindi era necessario effettuare un'ulteriore valutazione. Nel settembre 2010 l'Agenzia regolatoria inglese dei medicinali (MHRA) richiedeva al CHMP di formulare un parere sui medicinali contenenti bifosfonati riguardo le fratture atipiche del femore e sulle autorizzazioni all'immissione in commercio europee coinvolte, per definirne il mantenimento, i necessari cambiamenti, la sospensione o la revoca. Contemporaneamente, la Commissione Europea domandava al CHMP di effettuare la medesima valutazione per i medicinali contenenti bifosfonati autorizzati centralmente.

Il CHMP ha concluso che i benefici dei bifosfonati continuano a prevalere sui rischi collegati al loro impiego terapeutico ma che è necessario aggiungere alle informazioni riportate sugli stampati dei medicinali contenenti bifosfonati in EU avvertenze relative al rischio di fratture atipiche del femore. Il CHMP ha pertanto revisionato tutti i casi di fratture da stress in pazienti trattati con bifosfonati, i dati rilevanti dalla letteratura scientifica pubblicata e i dati forniti dalle aziende ed ha anche verificato gli studi epidemiologici (studi delle cause e della distribuzione delle malattie nella popolazione). Il Comitato ha rilevato quanto segue:

- il numero di casi di fratture atipiche del femore negli utilizzatori di bifosfonati è aumentato rispetto ai dati della revisione del 2008;
- le fratture in questione hanno un'orma caratteristica ai raggi X e possono essere correlate all'uso di bifosfonati, specialmente nel trattamento a lungo termine dell'osteoporosi;
- le fratture osservate potrebbero essere collegate al meccanismo d'azione dei bifosfonati e ad una ritardata riparazione di fratture da stress avvenute naturalmente, attraverso un meccanismo per ora non conosciuto.

Sulla base della valutazione dei dati attualmente disponibili e della discussione a livello scientifico nel Comitato, il CHMP ha concluso quanto segue:

- le fratture atipiche del femore sono probabilmente un effetto di classe dei bifosfonati;
- tali fratture avvengono solo raramente;
- il rapporto rischio/beneficio è favorevole all'uso dei medicinali contenenti i bifosfonati;
- gli stampati di tali prodotti medicinali devono essere aggiornati per aggiungere l'avvertenza riguardante questi rischi;
- per i bifosfonati utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi, i medici sono tenuti a rivalutare periodicamente il trattamento, in particolare dopo 5 o più anni di assunzione.

Il 13 luglio 2011, la Commissione Europea ha adottato la Decisione nel contesto dell'articolo 31 della Direttiva 2001/83/EC [6] del Parlamento europeo e del Consiglio, concernente le autorizzazioni all'immissione in commercio (AIC) di prodotti medicinali per uso umano contenente i principi attivi acido alendronico, acido clodronico acido

etidronico, acido ibandronico, acido neridronico, acido pamidronico, acido risedronico e acido tiludronico.

Secondo la Decisione del 13 luglio 2011 l'Agenzia italiana del Farmaco (AIFA) ha inviato comunicazioni e richieste tramite la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) ai titolari italiani di AIC di prodotti medicinali, registrati con procedura nazionale, contenente i principi attivi sopra menzionati.

## Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è stato quello di gestire tutte le attività di farmacovigilanza atte a minimizzare il rischio correlato alla somministrazione di bifosfonati, concentrando l'attenzione su un prodotto medicinale generico contenente acido clodronico.

Tali attività erano in parte legate alle richieste di AIFA ricevute via RNF e in parte dovute allo studio effettuato sul prodotto medicinale generico contenente acido clodronico per avere un quadro chiaro dei rischi connessi alla sua assunzione sulla base dei dati disponibili (Individual Case Safety Report, dati di vendita, esposizione dei pazienti).

## Metodi

Per ridurre il rischio di fratture atipiche del femore connesso alla somministrazione del medicinale generico contenente acido clodronico, si è deciso di attuare quanto di seguito elencato:

- raccogliere tutte le informazioni necessarie sul prodotto medicinale generico contenente acido clodronico, quali i dati di registrazione, la data di lancio, i dati di vendita e le variazioni di sicurezza; tali dati sono serviti a conoscere il prodotto medicinale oggetto dello studio e alla successiva stesura del documento Piano di gestione del Rischio (EU-RMP);
- monitorare la RNF due volte al giorno per poter tracciare tutte le comunicazioni concernenti le attività di farmacovigilanza, da implementare per la classe dei bifosfonati, in particolare per il prodotto medicinale contenente acido clodronico;
- consultare costantemente il sito web dell'Agenzia europea (EMA) e dell'Agenzia italiana (AIFA) per essere regolarmente aggiornati su qualsiasi comunicazione ufficiale e documento pertinente;
- revisionare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) approvato allo scopo di valutare, in accordo con la richiesta di AIFA trasmessa via RNF, le eventuali modifiche da implementare con una variazione regolatoria.

## Risultati e discussione

Sono stati raccolti i seguenti dati regolatori, commerciali e di farmacovigilanza per il prodotto medicinale generico oggetto dello studio:

- la data di registrazione dell'AIC (7 dicembre 2001);
- la data di lancio (9 settembre 2002);
- le eventuali variazioni regolatorie di sicurezza presentate;
- il Riassunto Caratteristiche del Prodotto (RCP) per studiarne i contenuti di sicurezza (sezione 4 del RCP);
- i dati di vendita per il periodo di commercializzazione, da settembre 2002 a gennaio 2012 (**Tabella 1**);
- tutte le segnalazioni (ICSR), per avere un'idea chiara degli eventi avversi ricevuti durante il menzionato periodo di commercializzazione per il prodotto medicinale contenente acido clodronico, sia come principio attivo, sia come prodotto medicinale.

Tali informazioni sono state raccolte attraverso la RNF e quale risultato di una ulteriore verifica dei dati disponibili nel database aziendale utilizzato per le attività di Farmacovigilanza (RNF, casi spontanei ricevuti direttamente dall'azienda via fax, e-mail, telefono, ricerca di letteratura internazionale e gli studi).

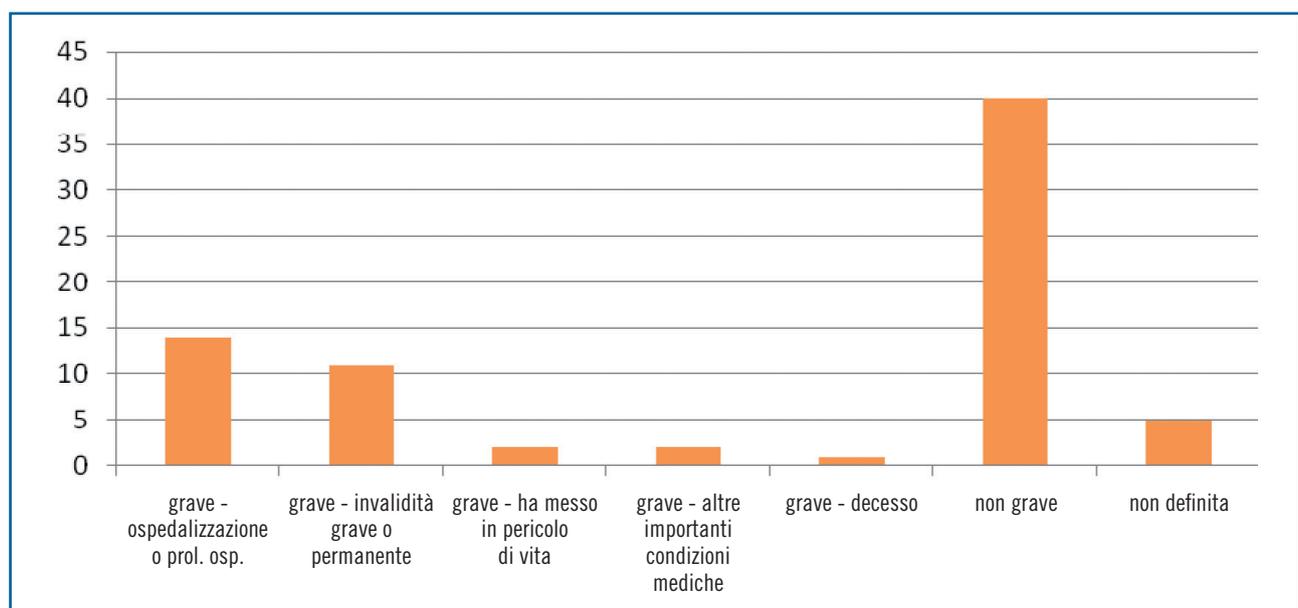
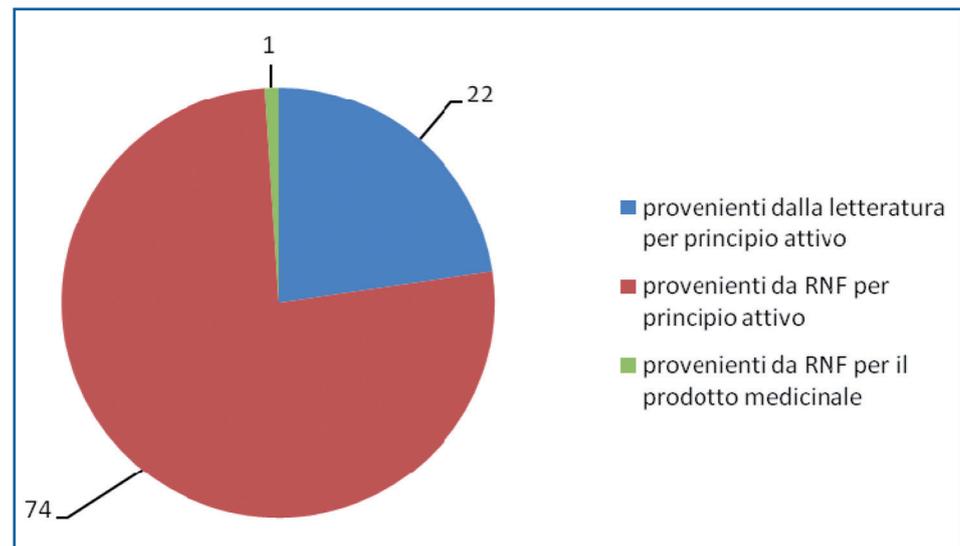
Per quanto riguarda le segnalazioni di farmacovigilanza, sono stati osservati 97 ICSR (**Figura 1**):

- 75 casi sono stati individuati nella RNF. 74 casi riguardavano il principio attivo e 1 il prodotto medicinale. 30 segnalazioni erano dovute a reazioni avverse da farmaco (ADR) gravi e 40 non gravi (**Figura 2**).

**Tabella 1** Dati di vendita relativi all'intero periodo di commercializzazione (Settembre 2002 – Gennaio 2012) del prodotto medicinale generico contenente acido clodronico

Anno	Confezioni vendute
2002 (da Settembre)	24.731
2003	21.542
2004	33.186
2005	21.968
2006	1.154
2007	14.482
2008	9.980
2009	9.017
2010	5.436
2011	6.144
2012 (fino a Gennaio)	796
<b>Totale</b>	<b>148.436</b>

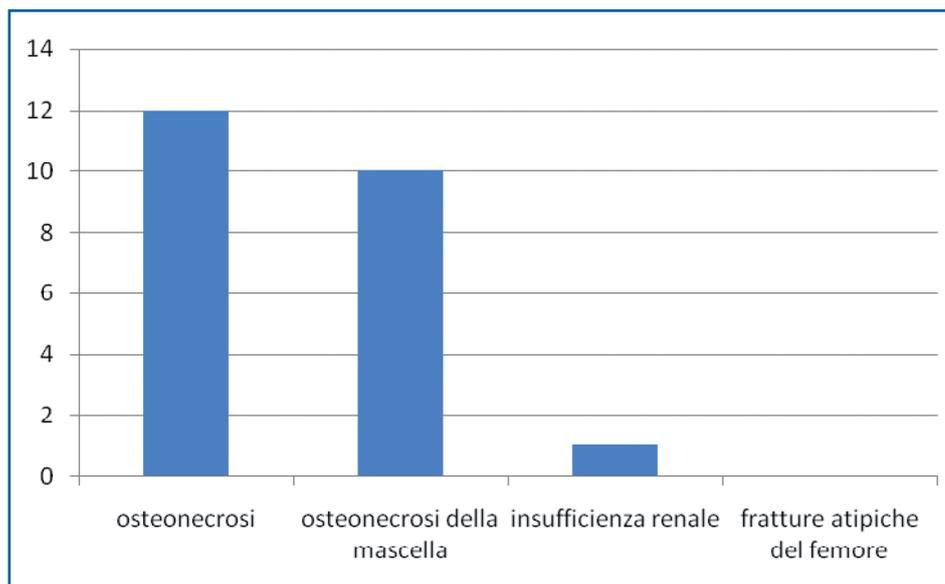
**Figura 1** Numero di segnalazioni (ICSR) da tutte le fonti disponibili (ricerca di letteratura e RNF) per l'acido clodronico durante il periodo di commercializzazione del prodotto (settembre 2002 – gennaio 2012)



**Figura 2** Criteri di gravità di segnalazioni (ICSR) provenienti dalla RNF (casi spontanei) per l'acido clodronico durante il periodo di commercializzazione (settembre 2002 – gennaio 2012)

- 22 casi sono stati identificati nel database aziendale. 12 casi riguardavano l'osteoporosi, 10 l'osteonecrosi della mascella e 1 l'insufficienza renale (**Figura 3**). Di tutte le ICSR raccolte, nessuna ADR concerneva le fratture atipiche del femore. Un'ulteriore verifica è stata effettuata nel database aziendale di farmacovigilanza, ricercando l'evento come MedDRA Preferred Term (PT) (**Tabella 2**). Dal costante monitoraggio della RNF, due volte al giorno, per il periodo luglio 2011 – gennaio 2012 sono emerse e di conseguenza sono state gestite le seguenti comunicazioni e richieste AIFA:
  - Il 31 agosto 2011, AIFA ha richiesto una modifica degli stampati relativamente alle sezioni 4.4. e 4.8 del RCP e delle corrispondenti sezioni del Foglietto Illustrativo del prodotto per includere le fratture atipiche del femore come rischio potenziale e in aggiunta, per i bifosfonati riportanti l'osteoporosi tra le indicazioni terapeutiche, ha richiesto anche di modificare la sezione 4.2-Posologia del RCP (**Figura 4**). La

**Figura 3** Reazioni avverse da farmaco (ADR) provenienti dalla ricerca della letteratura internazionale per l'acido clodronico



**Tabella 2** Terminologia MedDRA (LLT-PT-HLT-HLGT-SOC) per fratture atipiche del femore, come reperibile dal database aziendale di Farmacovigilanza

LLT	PT	HLT	HLGT	SOC
Atypical femur fracture	Femur fracture	Lower limb fractures and dislocations	Bone and joint injuries	Injury, poisoning and procedural complications
		Lower limb fractures	Fractures	Musculoskeletal and connective tissue disorders

**Figura 4** Richiesta AIFA ricevuta via RNF il 31 agosto 2011 riguardante la modifica del testo per i bifosfonati

**Da:** AIFA  
**Inviato:** mercoledì 31 agosto 2011 15.57  
**A:** Lista Aziende Farmaceutiche  
**Oggetto:** Bisfosfonati: richiesta modifica stampati  
**Allegati:** lettera MAH per variaz\_bifosfonati.doc

**Priorità:** Alta

**A tutte le aziende titolari aic dei medicinali contenenti acido alendronico, acido clodronico, acido etidronico, acido ibandronico, acido neridronico, acido pamidronico, acido risedronico e acido tiludronico**

Si invia la richiesta di presentazione variazione per modifica stampati a seguito della conclusione della procedura di referral

scadenza per la presentazione di tale variazione era stabilita in 20 giorni dalla data di ricezione della comunicazione di AIFA.

- Il 12 settembre 2011 AIFA ha richiesto la presentazione del documento EU-RMP, come prima versione o aggiornamento di una versione precedente, relativo alla gestione del rischio potenziale di fratture atipiche del femore per i bifosfonati, con l'iniziale scadenza di presentazione fissata al 30 settembre 2011. Tale scadenza è stata estesa dalla fine di settembre 2011 alla fine di marzo 2012, come definito da AIFA in una seconda comunicazione datata 26 settembre 2011 (**Figura 5**).
- Il 30 novembre 2011 l'AIFA ha richiesto a tutti i titolari italiani di AIC di prodotti medicinali contenenti bifosfonati di distribuire la Nota Informativa Importante, fornendo una versione di riferimento del documento da indirizzare ai seguenti operatori sanitari: oncologi, fisiatristi, ortopedici, reumatologi, geriatri, medici di medicina generale, ginecologi, operatori presso centri di reumatologia pediatrica (**Figura 6**).

**Figura 5** Chiarimenti AIFA ed estensione della tempistica per la presentazione del documento EU-RMP ricevuta via RNF il 26 settembre 2011

<b>Da:</b>	AIFA
<b>Inviato:</b>	lunedì 12 settembre 2011 15.39
<b>A:</b>	Lista Aziende Farmaceutiche
<b>Cc:</b>	AIFA
<b>Oggetto:</b>	Bifosfonati: richiesta presentazione variazione RMP

A seguito della Decisione adottate dalla Commissione Europea in data 13.07.2011 e riguardanti, nel quadro dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE del Parlamento europeo e del Consiglio, i medicinali per uso umano contenenti le sostanze attive “**acido alendronico, acido clodronico, acido etidronico, acido ibandronico, acido neridronico, acido pamidronico, acido risedronico e acido tiludronico**”, si chiede alle Aziende titolari di AIC, tramite procedura nazionale, dei medicinali in oggetto, di presentare, presso l'Ufficio Valutazione e Autorizzazione dell'AIFA, una specifica variazione per modificare i piani di gestione del rischio al fine di inserire le “**fratture atipiche del femore**” come rischio potenziale.

Quanto richiesto dovrà essere presentato entro la fine del mese di settembre 2011.

**Figura 6** Richiesta AIFA relativa alla Nota Informativa Importante ricevuta via RNF il 30 novembre 2011

<b>Da:</b>	AIFA
<b>Inviato:</b>	mercoledì 30 novembre 2011 12.03
<b>A:</b>	Lista Aziende Farmaceutiche
<b>Oggetto:</b>	Bisfosfonati e fratture da stress - NII per operatori sanitari
<b>Allegati:</b>	NII fratture atipiche bifosfonati_versione finale.doc
<b>Priorità:</b>	Alta

**A TUTTE LE AZIENDE TITOLARI AIC DI MEDICINALI CONTENENTI BISFOSFONATI**

Nelle conclusioni della procedura di referral relativa ai bisfosfonati e alle fratture da stress è stato deciso quanto segue:

*“.....le autorità nazionali competenti assicurino che gli operatori siano informati delle misure concordate dal CHMP per ridurre al minimo il rischio di fratture atipiche del femore. La comunicazione deve basarsi sul “documento di messaggi chiave di comunicazione” approvato dal CHMP e accluso alla relazione di valutazione.....”*

Da parte dell'Ufficio di farmacovigilanza è stato, quindi, predisposto il seguente testo di Nota Informativa Importante (NII) che è stato approvato sia dalla Sottocommissione di Farmacovigilanza sia dalla CTS nella seduta del 8-9 Novembre 2011.

Tale NII contiene tutti i key elements approvati dal CHMP. La NII dovrà essere inviata dalle aziende titolari aic di medicinali contenenti bisfosfonati ai seguenti destinatari: medici oncologi, fisiatristi, ortopedici, reumatologi, geriatri, centri di reumatologia pediatrica, medici di medicina generale e ginecologi.

Eventuali commenti da parte delle aziende titolari aic dei bisfosfonati sia sul testo che sulle modalità di distribuzione possono essere fatti entro il 05/12/2011, successivamente si procederà ad autorizzare la distribuzione della NII.

In base ai risultati ottenuti dal monitoraggio della RNF sono state gestite tutte le richieste AIFA atte a minimizzare la riduzione del rischio connesso all'utilizzo del prodotto medicinale generico contenente acido clodronico.

Pertanto:

- la variazione di sicurezza richiesta da AIFA, relativa all'inclusione nel RCP dell'avvertenza relativa alle fratture atipiche del femore come rischio potenziale, risultato della revisione del PhVWP, è stata presentata con una variazione IA<sub>IN</sub> C.I.1.a. il 15 settembre 2011 e approvata il 29 ottobre 2011;
- il EU-RMP è stato preparato secondo il modello europeo [7] disponibile sul sito di EMA, "Annex C: Template for EU Risk Management Plan (EU-RMP)" - Doc. Ref. EMEA/192632/2006 (**Tabella 3**) e presentato alla fine di marzo 2012;

I dati regolatori, commerciali e di farmacovigilanza precedentemente raccolti sul prodotto medicinale oggetto dello studio sono stati utilizzati per la stesura di tale documento. In particolare l'esposizione dei pazienti nel periodo di commercializzazione ("*Post Marketing (non study) patient exposure*") è stata calcolata sulla base della *Defined Daily Dose* (DDD – WHO/ATC classification) [9] di 1500 mg come dose totale (*course dose*). Il volume totale delle vendite durante il sopra menzionato periodo è risultato corrispondere ad una esposizione di 6.305 pazienti/anno.

Inoltre nel periodo dicembre 2011 – gennaio 2012 è stata concordata la versione comune finale della Nota Informativa Importante tra tutti i titolari AIC coinvolti ed AIFA e in gennaio 2012 è stata ufficialmente inviata dai titolari AIC a 83.282 contatti, comprendenti tutti i menzionati operatori sanitari nonché 29 centri di reumatologia pediatrica e l'Unità di Farmacovigilanza di AIFA; la distribuzione è avvenuta cooperando con gli altri titolari AIC italiani coinvolti.

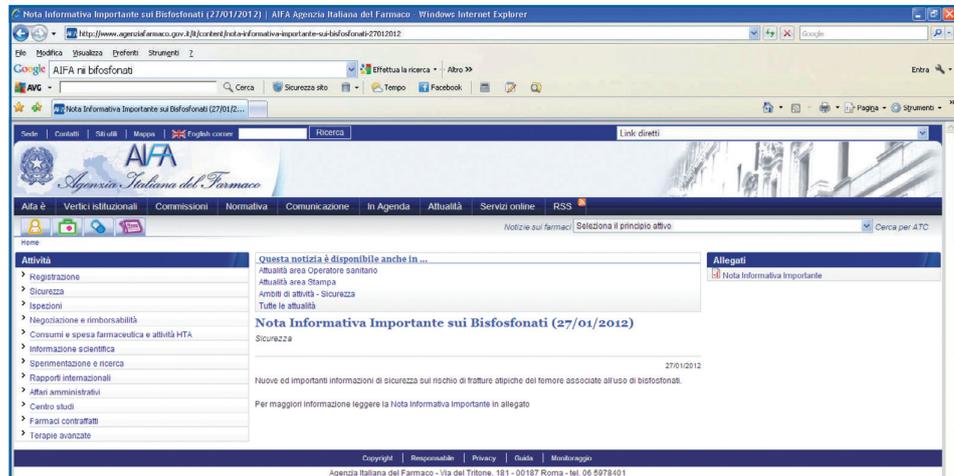
La Nota Informativa Importante conteneva le seguenti raccomandazioni per prescrittori e pazienti:

- I medici che prescrivono medicinali contenenti bifosfonati devono essere consapevoli che le fratture atipiche possono avvenire raramente nel femore, specialmente dopo un uso a lungo termine di tale prodotto. Se si sospetta una frattura atipica in una gamba anche l'altra gamba deve essere esaminata.
- I medici che prescrivono questi medicinali per prevenire il trattamento dell'osteoporosi devono regolarmente rivedere la necessità di continuare il trattamento, specialmente dopo 5 anni o più.
- I pazienti che assumono medicinali contenenti bifosfonati devono conoscere il rischio di fratture atipiche del femore. Questa consapevolezza deve obbligare il paziente a riferire al medico curante qualsiasi dolore, debolezza o disagio nella zona femorale o inguinale, che potrebbero essere un'indicazione di una possibile frattura.
- I pazienti che hanno qualsiasi domanda devono rivolgersi al loro medico o farmaci-

**Tabella 3** Modello del documento EU-RMP in accordo a "Annex C: Template for EU-RMP"[7]

<b>Overview of EU Risk Management Plan Template</b>	
<b>Section</b>	
	Product information
1	Safety Specification
2	Pharmacovigilance Plan
3	Evaluation of the need for risk minimisation activities
4	Risk Minimisation Plan
5	Summary of the EU-RMP
6	Contact person details
Annex 1	Interface between EU-RMP and Eudravigilance <i>To be provided in electronic form only</i>
Annex 2	Current (or proposed if initial EU-RMP) SPC, Package Leaflet
Annex 3	Synopsis of ongoing and completed clinical trial programme
Annex 4	Synopsis of ongoing and completed pharmacoepidemiological study programme
Annex 5	Protocols for proposed and ongoing studies in pharmacovigilance plan
Annex 6	Newly available study reports
Annex 7	Other supporting data
Annex 8	Details of proposed educational programme (if applicable)

**Figura 7** Comunicazione AIFA riguardante la Nota Informativa Importante per i bifosfonati, come disponibile nel sito web AIFA



sta.

Il 27 gennaio 2012, la Nota Informativa Importante finale per i bifosfonati è stata anche pubblicata da AIFA sul sito web ufficiale [8] (**Figura 7**).

## Conclusioni

È stato studiato il rischio connesso alla somministrazione di un medicinale generico contenente acido clodronico sulla base dei dati regolatori, commerciali, di farmacovigilanza e sulla base delle richieste AIFA ricevute via RNF.

Sulla base dei dati raccolti, non sono emerse ICSR riguardanti le fratture atipiche del femore per il medicinale oggetto dello studio, e, durante il periodo di commercializzazione del prodotto, è stata calcolata, secondo la DDD (WHO-ATC) [9], una esposizione di 6.305 pazienti/anno. È stata effettuata una modifica di sicurezza al RCP del prodotto, è stato presentato ad AIFA il EU-RMP per il prodotto medicinale contenente acido clodronico ed è stata distribuita la Nota Informativa Importante a tutti i medici e i centri, in accordo alle scadenze AIFA. Allo scopo di minimizzare il rischio correlato alla somministrazione del medicinale oggetto dello studio, il EU-RMP che è stato definito include, quale controllo di sicurezza, il monitoraggio delle fratture atipiche del femore da effettuare come azione pianificata durante le attività di routine di farmacovigilanza, ovvero raccolta e valutazione di ICSR ottenute da tutte le fonti, rilevamento del segnale (*signal detection*) nonché valutazione e stesura dei documenti periodici aggiornati sulla sicurezza (*Periodic Safety Updated Reports* - PSUR). È stato pertanto avviato un attento monitoraggio di fratture atipiche femorali, che continuerà durante le attività di routine di farmacovigilanza, secondo il EU-RMP.

## Bibliografia

- [1] EMA sito web: <http://www.ema.europa.eu>. (ultimo accesso 31 gennaio 2012).
- [2] Silvevan SL, Ott SM, Dell RM. Bisphosphonates and atypical femoral fractures. *N Engl J Med* 2010; 363:1083-1085
- [3] Yli-Kyyny T. Bisphosphonates and atypical fractures of femur. *J Osteoporos* 2011; 2011:754972
- [4] Thompson RN, Phillips JR, McCauley SH, et al. Atypical femoral fractures and bisphosphonates treatment: experience in two large United Kingdom teaching hospitals. *J Bone Joint Surg Br* 2012; 94:385-90
- [5] Shin DY, Ku KM, Choi HS, et al. Spontaneous non-traumatic stress fractures in bilateral femoral shafts in a patient treated with bisphosphonates. *Korean J Intern Med* 2012; 27:98-102
- [6] Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use, Official Journal of the European Communities
- [7] "Annex C – Template for EU - Risk Management Plan (EU-RMP) – Doc Ref. EMEA/192632/2006"
- [8] AIFA sito web <http://www.agenziafarmaco.gov.it>. (ultimo accesso 27 gennaio 2012)
- [9] "ATC/DDD Index" WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. [http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/). (ultimo accesso 31 gennaio 2012)