

LA SEGNALAZIONE DI ONJ DA FARMACI IN REGIONE PIEMONTE



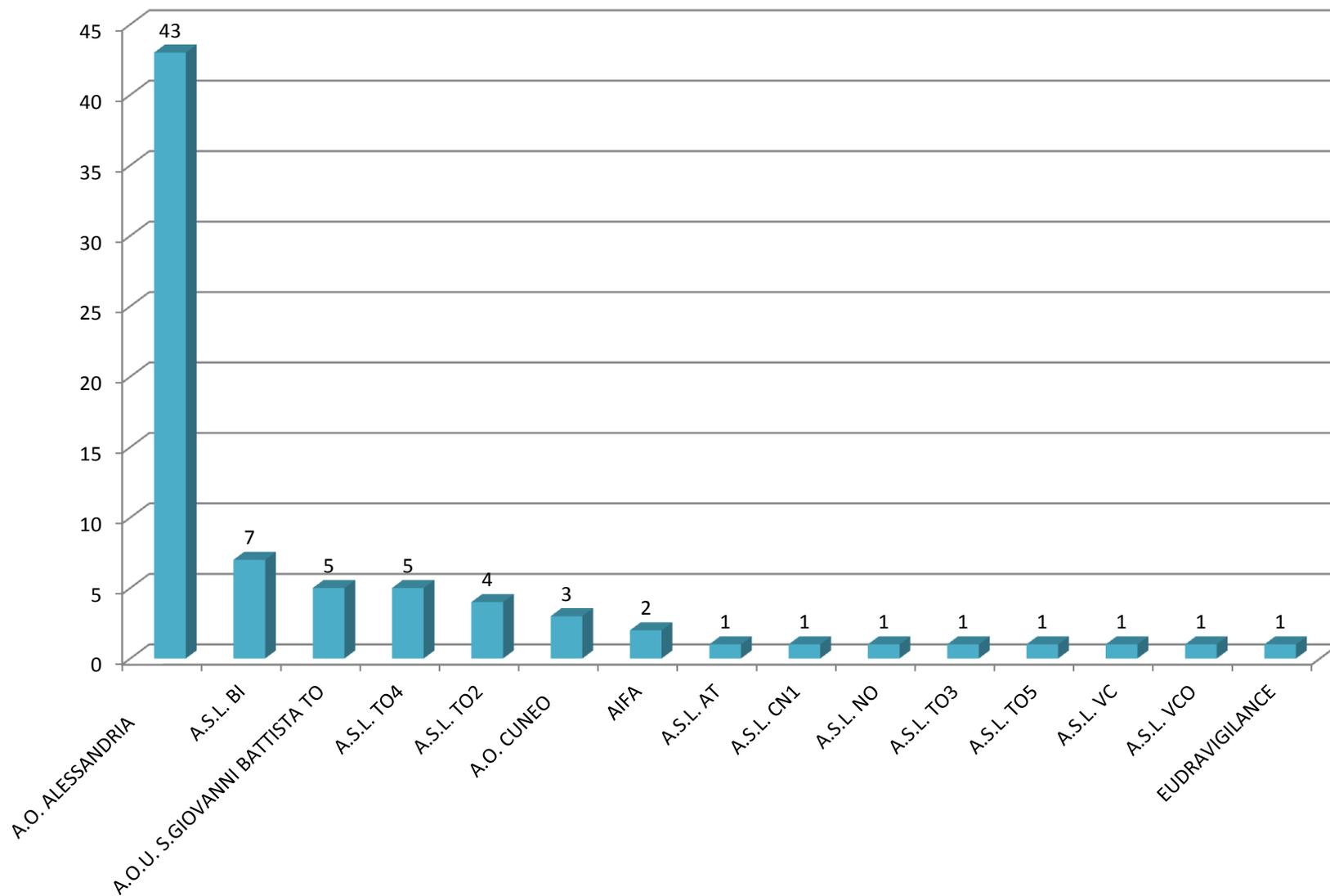
Eleonora Marrazzo
Centro Regionale di Farmacovigilanza della Regione Piemonte
ASL Città di Torino

Alessandria, 5 maggio 2018

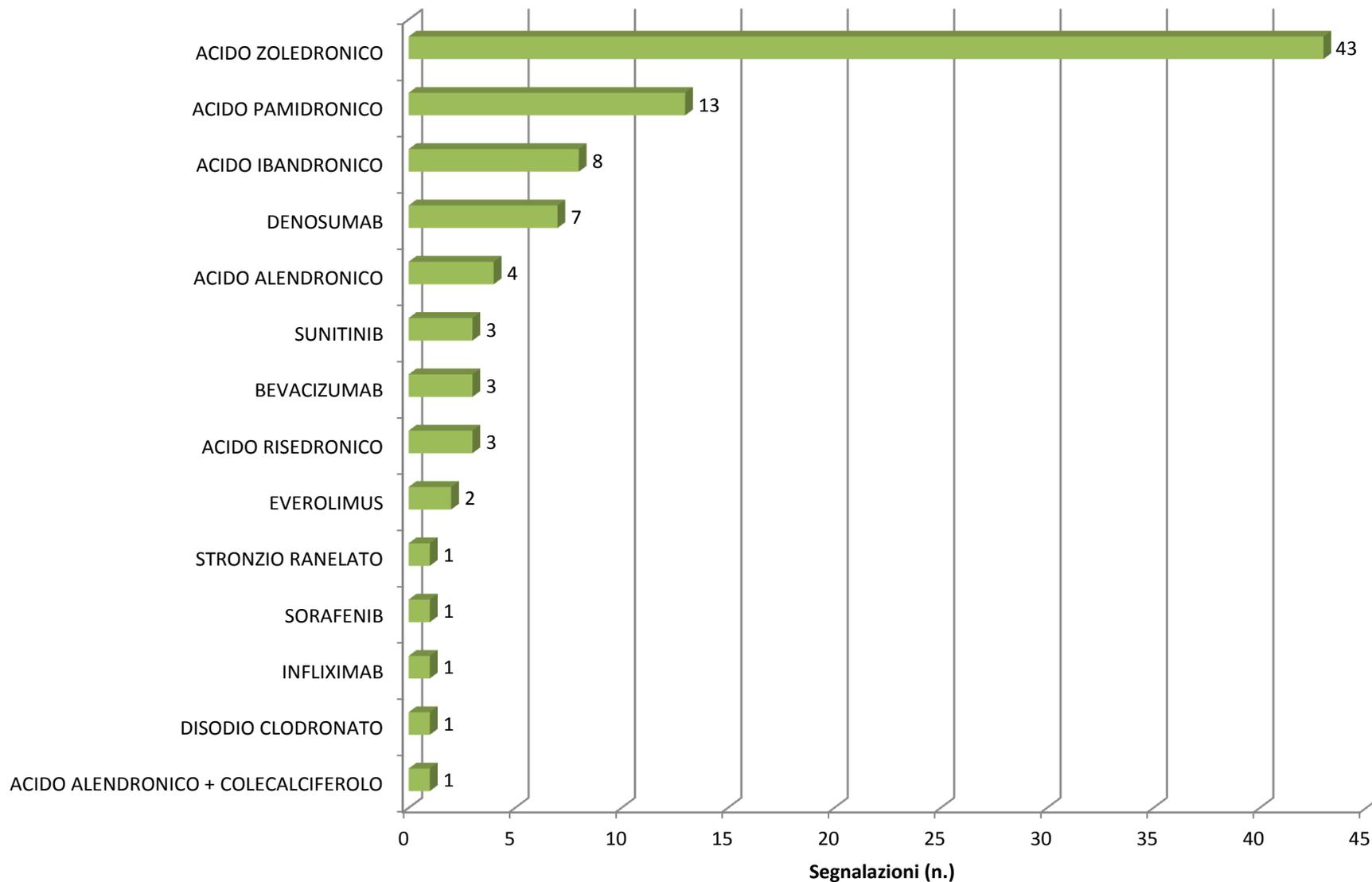
Molecule	Category	Indication	Trade name
Alendronate	Bisphosphonate	Osteoporosis	Fosamax
Bevacizumab	Humanized monoclonal antibody	Metastatic colorectal carcinoma, nonsquamous nonsmall cell lung carcinoma, glioblastoma, metastatic renal cell carcinoma	Avastin
Denosumab	Receptor activator of nuclear factor kappa-B-ligand inhibitors	Bone metastases osteoporosis	Xgeva Prolia
Ibandronate	Bisphosphonate	Osteoporosis	Boniva
Neridronate	Bisphosphonate	Osteogenesis imperfect Paget's disease of bone	Nerixia
Pamidronate	Bisphosphonate	Bone metastases	Aredia
Risedronate	Bisphosphonate	Osteoporosis	Actonel
Sirolimus	Mammalian target of rapamycin pathway	Organ rejection in renal transplant	Rapamune
Sorafenib	Tyrosine kinase inhibitors	Hepatocellular carcinoma, renal cell carcinoma	Nexavar
Sunitib	Tyrosine kinase inhibitors	Gastrointestinal stromal tumor, renal cell carcinoma, pancreatic neuroendocrine tumor	Sutent
Tiludronate	Bisphosphonate	Paget's disease of bone	Skelid
Zoledronate	Bisphosphonate	Bone metastases osteoporosis	Zometa Reclast

Distribuzione segnalazioni ONJ per ASR in Regione Piemonte (dati RNF)

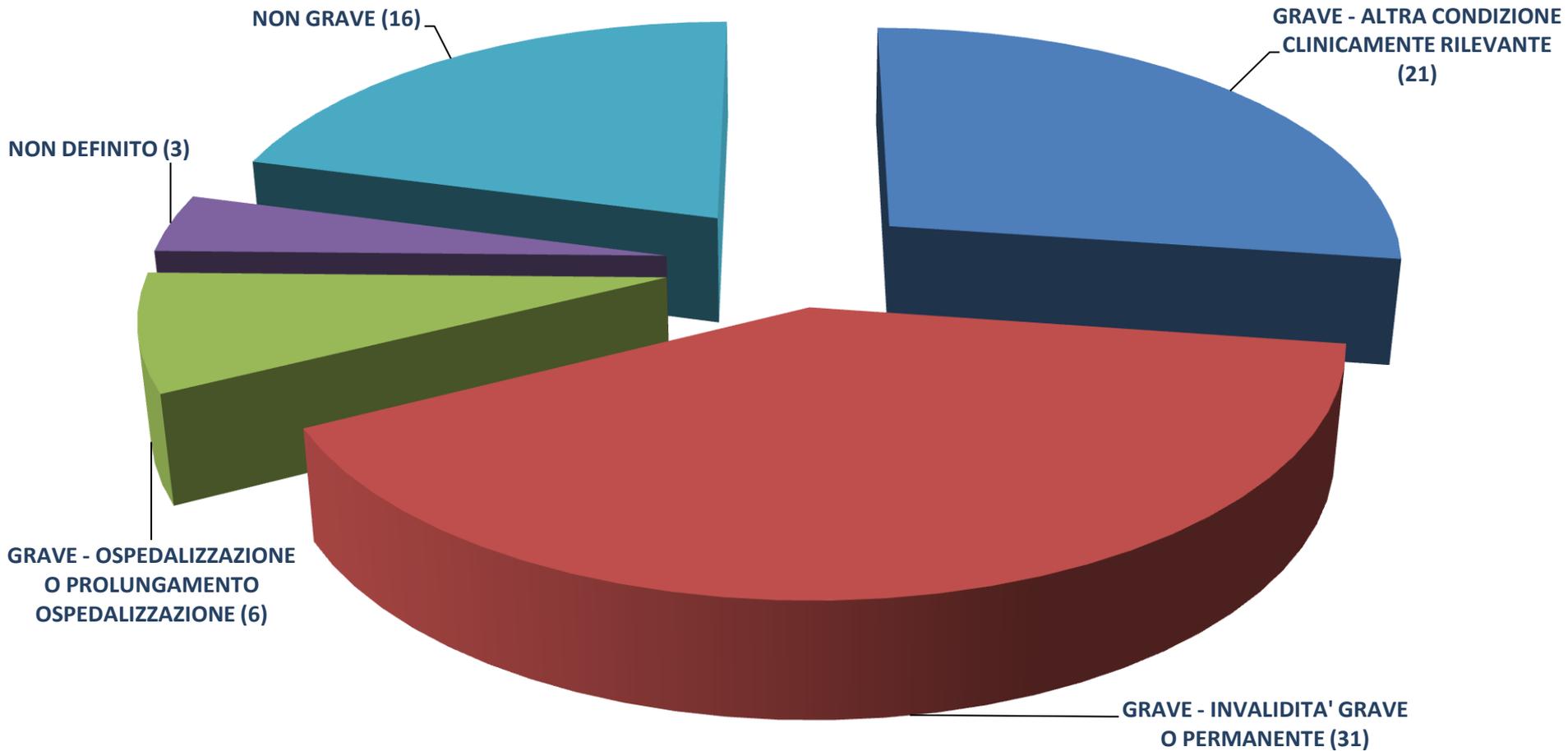
Segnalazioni (n.)



Distribuzione delle segnalazioni di ONJ per farmaco



Gravità dei casi di ONJ segnalati



Attività

> Registrazione

▼ Farmacovigilanza

- Attualità
- La legislazione di farmacovigilanza
- Rete Nazionale di Farmacovigilanza
- **Online i dati sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella RNF (sistema RAM)**
- Come segnalare una sospetta reazione avversa
- Responsabili di farmacovigilanza
- La vaccinovigilanza
- Fondi Regionali di Farmacovigilanza
- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)
- Implementazione delle raccomandazioni del PRAC sui segnali di farmacovigilanza
- Periodic Safety Update Report (PSUR)
- Misure di minimizzazione del rischio

> Vaccini

> Difetti di qualità

> PCA - Programma di controllo annuale

> Carenze e indisponibilità

> Batch Release per i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue e dal plasma (umano)

> Revoche di AIC su rinuncia del Titolare

> Contrasto al crimine farmaceutico

> Ispezioni

> Negoziazione e rimborsabilità

Online i dati sulle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella RNF (sistema RAM)

L'Agenzia Italiana del Farmaco rende disponibile al pubblico un sistema di accesso online ai dati delle segnalazioni di sospette reazioni avverse a medicinali (ADR) registrate nella Rete Nazionale di [Farmacovigilanza](#) (RNF), il database per la raccolta, gestione e analisi delle segnalazioni di sospette ADR.

Il sistema RAM (report Reazioni Avverse dei Medicinali) consente di accedere ai dati relativi alle segnalazioni registrate a partire dal 2002, organizzati per anno di inserimento nella RNF e aggiornati con cadenza trimestrale.

La ricerca può essere effettuata:

- per nome commerciale del medicinale indicato come sospetto nella segnalazione;
- per nome del [principio attivo](#) o delle associazioni di principi attivi indicati come sospetti nella segnalazione (in questo modo il sistema sommerà tutte le segnalazioni relative a medicinali contenenti quel o quei principi attivi).

I risultati della ricerca sono visualizzati in cinque schermate:

1. la prima fornisce il numero totale di segnalazioni registrate nella RNF suddivise per anno;

Nelle successive schermate va selezionato l'anno dal menu a tendina in alto a destra:

2. la seconda schermata fornisce il numero e la percentuale di segnalazioni per livello di gravità;
3. la terza il numero e la percentuale di segnalazioni per sesso e fascia di età dei soggetti che hanno manifestato la/e reazione/i avversa/e;
4. la quarta il numero e la percentuale di reazioni avverse aggregate per apparato o organo interessato (SOC – System Organ Classification);
5. la quinta il numero e la percentuale di reazioni avverse aggregate in maniera più dettagliata (PT - Preferred Term).

Il totale delle reazioni avverse può essere uguale o maggior al totale delle segnalazioni in quanto all'interno di ciascuna segnalazione è possibile descrivere una o più reazioni avverse.

L'AIFA ricorda che le segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse costituiscono un'importante fonte di informazioni per le attività di [farmacovigilanza](#), in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso dei medicinali così da renderli più sicuri, a beneficio di tutti i pazienti.

Per questo l'AIFA incoraggia gli operatori sanitari e i pazienti a comunicare qualsiasi sospetta [reazione avversa](#) tramite le modalità descritte sul sito dell'Agenzia.

Oltre alle segnalazioni spontanee, le informazioni sui rischi associati ai medicinali si possono acquisire da ulteriori fonti, come studi clinici ed epidemiologici, dalla letteratura scientifica pubblicata, dai rapporti inviati dalle aziende farmaceutiche.

Sistema di accesso online ai dati delle segnalazioni di sospette reazioni avverse registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)

Selezione per:

[Medicinale](#)

[Principio Attivo](#)



< ni dal 2002 per Anno di inserimento in RNF Segnalazioni per gravità Segnalazioni per sesso e fascia di età Reazioni avverse descritte come Apparato o organo interessato (SOC)

Elaborazione per PRINCIPIO ATTIVO

Segnalazioni relative al Principio attivo sopra indicato a partire dall'anno 2002

Principio Attivo ▲	Numero ADR
DENOSUMAB	256

Preferred Term ▲	Numero ADR ▼	% ADR
Osteonecrosi della mandibola/mas cella	19	7,4%
Osteonecrosi	13	5,1%
Piressia	11	4,3%
Disturbo gastrointestinale	8	3,1%
Ipertensione	7	2,7%
Dolore alla mascella	6	2,3%
Artralgia	4	1,6%
Astenia	4	1,6%
Depressione	4	1,6%
Dispnea	4	1,6%
Dolore	4	1,6%
Eritema	4	1,6%



Accesso online alle segnalazioni di sospetti effetti indesiderati



In questo sito web sono reperibili informazioni su sospetti effetti indesiderati (noti anche come sospette reazioni avverse) ai farmaci per medicinali autorizzati nello Spazio economico europeo (SEE).

Per i farmaci autorizzati attraverso la procedura centralizzata, l'accesso alle segnalazioni è possibile utilizzando il nome del farmaco o il nome del principio attivo. Per i farmaci non autorizzati con la procedura centralizzata, l'accesso alle segnalazioni è possibile utilizzando solo il nome del principio attivo.



Cerca una segnalazione

Cerca qui per i rapporti di sospette reazioni avverse



Come segnalare un effetto
indesiderato

Indice

- Le informazioni contenute in questo sito riguardano i **sospetti effetti indesiderati**, cioè' eventi medici osservati in seguito all'uso di un medicinale, che tuttavia **non sono necessariamente correlati o provocati dal medicinale**.
- Le informazioni concernenti i sospetti effetti indesiderati **non devono essere interpretate** nel senso che il medicinale o il principio attivo sono effettivamente causa dell'effetto osservato o che **il loro uso non è sicuro**. Solo una valutazione dettagliata e un esame scientifico

<http://www.adrreports.eu/it/index.html>

This database allows you to browse and view data on suspected side-effects from various medicinal products (also known as suspected adverse drug reactions (“ADRs”)). All data contained herein is sourced from VigiBase®, the World Health Organization’s (the “WHO”) global database for ADRs, maintained by the Uppsala Monitoring Centre (the “UMC”). The UMC is the WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring based in Uppsala, Sweden providing scientific leadership and operative support to the WHO Program for International Drug Monitoring (www.who-umc.org).

The data contains reports of suspected ADRs, so called Individual Case Safety Reports (ICSRs), collected by national drug authorities in over 110 countries and span over more than 100 000 different medicinal products. Thus, this database is only a repository of ICSRs provided for VigiBase®, and shall not be considered as a systematic register of ADRs that have occurred or may occur.

The volume of ICSRs for a particular medicinal product may be influenced by many different factors, including but not limited to the extent of use of the product, publicity and the nature of the reactions. No information is provided on the number of patients exposed to a particular product, and it is therefore, based on the ICSRs, not possible to calculate frequency of any ADR. Moreover, collection of data is, due to e.g. differing national legislation and policies, heterogeneous between different countries. For these reasons, any interpretation of ADR data, and particularly those based on comparisons between various medicinal products, may be misleading.

Information on suspected ADR should not be interpreted as meaning that the medicinal product in question, or the active substance(s), generally causes the observed effect or is unsafe to use. Any robust conclusion with regard to benefits and risks of a specific medicinal product always requires detailed evaluation and scientific assessment of all available data. The balance between benefit and risk of a specific medicinal product also varies between individual patients.

If you think that you may be experiencing a side-effect from a medicinal product, please seek advice from a health professional as soon as possible. **Never stop or change the dose for prescription medicines without consulting your physician.**

EUDRAVIGILANCE

FARMACO	NOTIFICHE (N.)
ZOLENDRONATE	8.749
ALENDRONATE	5.387
DENOSUMAB	4.372
PAMIDRONATE	2.429
IBANDRONATE	1.158
RISEDRONATE	938
BEVACIZUMAB	220
SUNITINIB	192
SORAFENIB	25
NERIDRONATE	7
SIROLIMUS	2
Totale	23.479

VIGIACCESS

FARMACO	NOTIFICHE (N.)
ZOLENDRONATE	6.439
ALENDRONATE	3.617
DENOSUMAB	3.453
PAMIDRONATE	1.645
IBANDRONATE	1.076
RISEDRONATE	587
BEVACIZUMAB	198
SUNITINIB	168
NERIDRONATE	7
SIROLIMUS	-
SORAFENIB	-
Totale	17.190



VIGILANCES

Acide zolédronique : ostéonécroses de hanche, fémur et humérus



L'acide zolédronique (Zometa[®], Aclasta[®] ou autre), comme les autres diphosphonates, expose à des ostéonécroses de la mâchoire, et plus rarement à des ostéonécroses du conduit auditif externe. Elles surviennent surtout lors d'une utilisation en cancérologie, plus rarement dans l'ostéoporose (1,2).

Mi-2017, l'Agence européenne du médicament (EMA) a fait état de 62 observations d'ostéonécroses d'autres localisations imputées à l'acide zolédronique. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'atteintes de la hanche ou du fémur, et parfois de l'humérus (3). Le délai d'apparition de ces ostéonécroses a été voisin de celui des ostéonécroses de la mâchoire ou du canal auditif externe.

Les facteurs de risque ont paru être un cancer, des métastases osseuses, une association avec un corticoïde, un médicament inhibiteur de l'angiogenèse ou une radiothérapie (3).

L'ostéonécrose provoque des douleurs localisées, et des troubles fonctionnels. Par exemple une ostéonécrose de la tête fémorale se manifeste par des douleurs croissantes de l'aîne, de la cuisse ou de la fesse, et par une boiterie. Les douleurs sont exacerbées par le mouvement et la mise en charge de l'os atteint (4).

Les ostéonécroses de la mâchoire ou du conduit auditif sont un effet indésirable commun aux diphosphonates (1,2). Les autres localisations d'ostéonécroses sont probablement aussi communes à ce groupe.

En pratique Les effets nécrotiques sur l'os de l'acide zolédronique, et vraisemblablement des autres diphosphonates, ne semblent pas limités à la mâchoire ou au conduit auditif. Dans l'intérêt des patients, la question "et si c'était une ostéonécrose liée au diphosphonate ?" est à poser souvent, quel que soit l'os touché, afin que l'arrêt du diphosphonate limite l'aggravation du processus et les conséquences fonctionnelles. Un risque à prendre en compte dans la décision de recourir à ces médicaments.

©Prescrire

1- Prescrire Rédaction "Ostéonécroses de mâchoire liées aux diphosphonates" *Rev Prescrire* 2007 ; **27** (288) : 747-749.

2- Prescrire Rédaction "Diphosphonates : ostéonécroses du conduit auditif externe" *Rev Prescrire* 2016 ; **36** (389) : 189.

3- EMA "Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the marketing authorisation : zoledronic acid" 21 avril 2017 : 2 pages.

4- Jones LC et coll. "osteonecrosis (avascular necrosis of bone)" UpToDate. Site www.uptodate.com consulté le 22 janvier 2018 : 27 pages.



Operatore



Azienda



Area stampa



Servizi

Come segnalare una sospetta reazione avversa

Le segnalazioni di sospette *reazioni avverse* (ADR, Adverse Drug Reaction in inglese) costituiscono un'importante fonte di informazioni per le attività di *farmacovigilanza*, in quanto consentono di rilevare potenziali segnali di allarme relativi all'uso dei medicinali così da renderli più sicuri, a beneficio di tutti i pazienti.

La *normativa europea sulla farmacovigilanza* richiede a tutti gli operatori sanitari e ai cittadini di segnalare qualsiasi sospetta *reazione avversa* (grave e non grave, nota e non nota).

Il Decreto del Ministero della Salute 30 aprile 2015 ha ribadito l'obbligo di segnalare tempestivamente le sospette reazioni avverse da farmaci e da vaccini e ha definito dei limiti di tempo entro cui gli operatori sanitari sono tenuti ad effettuare la segnalazione alla *Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF)* dell'AIFA.

In particolare:

- Le sospette reazioni avverse da medicinali vanno segnalate entro 2 giorni da quando il medico o l'operatore sanitario ne viene a conoscenza.
- L'obbligo di segnalazione scende a 36 ore in caso di ADR da medicinali di origine biologica (inclusi i vaccini).

Come segnalare:

E' possibile effettuare una segnalazione di sospetta *reazione avversa* secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la scheda di segnalazione di sospetta *reazione avversa* (elettronica o cartacea) e inviandola al Responsabile di *farmacovigilanza* della propria struttura di appartenenza via e-mail o fax ai recapiti disponibili alla [seguente pagina](#);
- o direttamente online sul sito www.vigifarmaco.it seguendo la procedura guidata.

Sarà cura del Responsabile di *farmacovigilanza* procedere alla registrazione e/o validazione delle segnalazioni nella Rete Nazionale di *farmacovigilanza* dell'AIFA connessa a *EudraVigilance*, la banca dati europea di raccolta delle ADR gestita dall'Agencia Europea dei Medicinali (EMA).

Allegati

- Scheda di segnalazione (Modello cartaceo come da DM)
- Scheda di segnalazione cartacea come da DM
- Scheda di segnalazione (Scheda elettronica)
- Scheda di segnalazione (Scheda elettronica)

Link correlati

- www.vigifarmaco.it

Argomenti correlati

- Online i dati sulle sospette reazioni avverse registrate



Numero 2
2017

Il caso clinico

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI DA BIFOSFONATI PRESCRITTI PER IL TRATTAMENTO O LA PREVENZIONE DELL'OSTEOPOROSI



Nel febbraio 2015 una paziente di 70 anni fu inviata dal suo medico di medicina generale all'attenzione del Gruppo Multidisciplinare per la Osteonecrosi dei Mascellari (Osteonecrosis of Jaw, ONJ) dell'Ospedale di Alessandria, a causa di severe infezioni ricorrenti al cavo orale. La paziente era affetta da osteoporosi ed in trattamento con alendronato orale (70 mg/settimana) da cinque anni; l'anamnesi era silente per diabete, malattie cardiovascolari, neoplasia, mieloma, radioterapia, traumi facciali. La sintomatologia lamentata era dolore alla mascella sinistra e all'emimandibola destra.

La storia odontoiatrica risale a 15 mesi prima, nel novembre 2013, quando la paziente si era rivolta ad un odontoiatra libero professionista per ristabilire una funzione masticatoria compromessa.

Il dentista, sulla base di una radiografia ortopantomica, propose l'estrazione di due denti (25 e 44: rispettivamente premolare mascellare sinistro e premolare mandibolare destro), un trattamento canalare ed interventi protesici. La paziente non eseguì tali lavori e si ripresentò nel marzo 2014 con una nuova radiografia, che dimostrava la rottura di un dente (24). La radiografia dimostrava anche una area di non ben definita radiotrasparenza all'emimandibola destra (a livello

http://www.reteoncologica.it/images/stories/area_operatori/farmacovigilanza/bollettino_vol2_2_2017.pdf

A wooden-framed blackboard with the words "Thank You" written in white, serif font. The blackboard is set against a rustic wooden background. To the left is a vintage orange rotary telephone. To the right is a portion of a black typewriter. At the top right, a green leafy plant is visible.

Thank
You