

000754



Civico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione

**Implementazione della Racc. Min. N° 10
sulla
Prevenzione dell' Osteonecrosi
a carico della
Mandibola/Mascella da Bifosfonati**

Rev. 0/0
del 09/05/2023
Pag. 1 di 11

Sommario

Sommario

1. Premessa	Pag. 2
1.1. Osteonecrosi della mascella/mandibola	Pag. 3
1.2. Osteonecrosi secondaria all'uso di bifosfonati	Pag. 4
2. Obiettivo/Scopo	Pag. 4
2.1. Obiettivo	Pag. 4
2.2. Scopo	Pag. 4
3. Campo di Applicazione	Pag. 5
4. Modifiche alle revisioni precedenti	Pag. 5
5. Definizioni e abbreviazioni	Pag. 5
6. Descrizioni delle attività	Pag. 5
6.1. Pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con bifosfonati	Pag. 5
6.2. Pazienti che hanno già iniziato la terapia con bifosfonati ma non presentano sintomi	Pag. 6
6.3. Pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati	Pag. 6
7. Raccomandazioni utili	Pag. 7
7.1. Racc. utili nel periodo precedente all'inizio delle cure oncologiche con chemioterapia	Pag. 7
7.2. Racc. utili nel periodo in cui sono in corso le cure oncologiche	Pag. 8
7.3. Racc. utili nel periodo successivo al completamento delle cure oncologiche con chemioterapia/radioterapia	Pag. 9
8. Lista di distribuzione	Pag. 11
9. Riferimenti/Allegati	Pag. 11

Redazione

UOS Qualità e Rischio Clinico: Dott.ssa Maria Antonietta Asparò

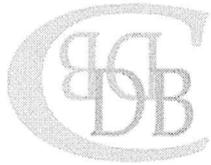
UOS Qualità e Rischio Clinico: Dott. Francesco Noto

Verifica

Resp. UOS Qualità e Rischio Clinico: Dott.ssa Maria Grazia Laura Marsala

Approvazione

Direttore Sanitario aziendale: Dott. Gaetano Buccheri



Civico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Riferimento Nazionale ad Alto Specializzazione

**Implementazione della Racc. Min. N° 10
sulla
Prevenzione dell' Osteonecrosi
a carico della
Mandibola/Mascella da Bifosfonati**

Rev. 0/0
del 09/05/2023
Pag. 2 di 11

1. Premessa

La Raccomandazione Ministeriale n.10 del settembre 2009 nasce per la prevenzione dell'osteonecrosi della Mascella/Mandibola da Bifosfonati. A tal proposito specifica:

*I bifosfonati possono essere causa di **osteonecrosi a carico della mascella/mandibola**. I dati riportati dalla letteratura scientifica nazionale ed internazionale indicano un incremento dei casi nell'ultimo decennio. E' necessario, pertanto, adottare tutte le misure idonee per prevenire e minimizzare tale effetto indesiderato. La presente Raccomandazione rivolta a tutti gli operatori sanitari, si pone come supporto alla corretta gestione dei pazienti che necessitano di cure odontoiatriche e che hanno assunto, stanno assumendo o dovranno assumere bifosfonati in ambito oncologico.*

I bifosfonati sono farmaci che presentano un'alta affinità per le ossa, di cui hanno la capacità di modulare il turnover e ridurre il rimodellamento in corso di riassorbimento; essi tendono, tuttavia, a depositarsi nel tessuto osseo, dove possono determinare alterazioni persistenti anche dopo l'interruzione della terapia con un effetto prolungato. Il loro meccanismo d'azione si basa sulla capacità di inibire il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti

I bifosfonati vengono utilizzati come terapia di riferimento per:

- patologie metaboliche
- patologie oncologiche coinvolgenti l'apparato scheletrico, dalle metastasi ossee all'ipercalcemia neoplastica
- morbo di Paget
- osteogenesi imperfetta
- varie forme di osteoporosi (post - menopausale, maschile e da corticosteroidi).

Gli effetti positivi derivanti dall'uso di questi farmaci sono evidenti, come:

- la prevenzione di ulteriori danni ossei
- la diminuzione del dolore e, quindi, della necessità di antidolorifici e la riduzione di fratture patologiche, nonché la riduzione della necessità di eseguire trattamenti radioterapici su segmenti scheletrici
- il trattamento delle ipercalcemie maligne.

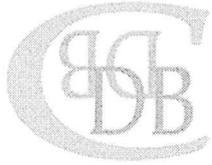
Nel trattamento delle patologie scheletriche benigne, come l'osteoporosi e il morbo di Paget, i bifosfonati vengono utilizzati prevalentemente in formulazioni orali con dosaggi bassi e protratti; in ambito oncologico, per il trattamento delle metastasi ossee, essendo necessarie dosi molto più elevate di farmaco, si ricorre quasi esclusivamente alla somministrazione endovenosa piuttosto ravvicinata nel tempo. In oncologia, quindi, si raggiungono in breve tempo elevate concentrazioni scheletriche.

L'aderenza alla terapia nella pratica clinica, inoltre, è più elevata nel paziente oncologico rispetto a quella del paziente con osteoporosi.

Attualmente, proprio la dose cumulativa del farmaco sembra essere l'elemento più attendibile per definire il rischio di effetti indesiderati anche particolarmente gravi, come l'osteonecrosi della mascella/mandibola, associato all'uso dei bifosfonati

Si definisce osteonecrosi delle ossa mascellari associata a bisfosfonati e/o altri farmaci una "reazione avversa grave farmaco-correlata," caratterizzata dalla progressiva distruzione e necrosi dell'osso mandibolare e/o mascellare di soggetti esposti al trattamento con farmaci per cui sia accertato un aumentato rischio di malattia, in assenza di un pregresso trattamento radiante. (Vedi Riferimenti e Allegati per le "Modalità di segnalazione di reazione avversa a farmaco – ADR").

I bifosfonati possono causare in alcuni pazienti vari effetti indesiderati quali:



Civico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Riferimento Nazionale ad Alta Specializzazione

**Implementazione della Racc. Min. N° 10
sulla
Prevenzione dell' Osteonecrosi
a carico della
Mandibola/Mascella da Bifosfonati**

Rev. 0/0
del 09/05/2023

Pag. 3 di 11

- *reazioni gastro-intestinali*
- *ulcerazioni delle mucose*
- *anemia*
- *dispnea*
- *astenia*
- *sintomi simil-influenzali*
- *lesioni ossee del mascellare e/o della mandibola associate a segni locali e sintomi di diverso tipo e gravità, come ulcerazione della mucosa orale che riveste l'osso, esposizione dell'osso nel cavo orale, dolore ai denti e/o alle ossa mandibolari/mascellari, tumefazione o infiammazione, intorpidimento o sensazione di "mandibola pesante", aumento della mobilità dentale, perdita dei denti.*

1.1 Osteonecrosi della mascella/mandibolare

Come chiaramente descritto nella Racc. Min. n° 10 si riporta:

L'osteonecrosi della mascella/mandibola (di seguito ONM) è una patologia infettiva e necrotizzante a carattere progressivo con scarsa tendenza alla guarigione, descritta solo recentemente in associazione alla terapia con bifosfonati. Attualmente, l'esatto meccanismo che porta all'induzione della ONM non è noto e non è ancora definito il quadro completo dei fattori di rischio che possono determinare tale lesione. Riguardo l'uso dei bifosfonati, la letteratura internazionale riporta, come fattori patogenetici primari per l'insorgenza dell'ONM, l'alterata capacità di rimodellamento osseo e riparazione indotta da questi farmaci nonché l'ipovascolarizzazione ad essi associata. La concomitante chirurgia dento - alveolare e le patologie del cavo orale, inoltre, rappresentano importanti fattori di rischio. Non tutti gli episodi di ONM vengono diagnosticati allo stesso stadio di gravità.

L'ONM può rimanere asintomatica per settimane o addirittura mesi e viene generalmente identificata clinicamente in seguito alla comparsa di osso esposto nel cavo orale.

Le lesioni possono diventare sintomatiche con:

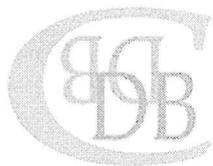
- *parestesie*
- *dolore*
- *disfagia e alitosi in presenza di lesioni secondarie*
- *infezione o nel caso di trauma ai tessuti molli adiacenti o opposti causato dalla superficie irregolare dell'osso esposto o da protesi dentali incongrue.*

La fase conclamata si manifesta come:

- *una ulcerazione eritematosa cronica della mucosa orale*
- *con affioramento di osso necrotico sottostante, spesso con presenza di essudato purulento con possibile sanguinamento spontaneo o provocato e con tendenza all'estensione verso le regioni contigue.*

Le caratteristiche cliniche dell'ONM nei pazienti con osteoporosi sembrano diverse da quelle dei pazienti neoplastici, con quadri meno gravi, clinicamente meno impegnativi e con elevata percentuale di guarigione riportate nella letteratura più recente.

Dal 2003 ad oggi sono stati riportati in letteratura circa 1000 casi di ONM associata prevalentemente al trattamento con amino bifosfonati in pazienti oncologici. Sebbene il numero dei casi riportati aumenti progressivamente, la reale prevalenza ed incidenza della patologia non è chiara anche a causa della non uniforme definizione della ONM e della incompleta descrizione dei casi. Negli ultimi anni anche nel nostro Paese si sono moltiplicate le segnalazioni spontanee di osteonecrosi da bifosfonati.



Civico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Rilevo Nazionale ad Alto Specializzazione

**Implementazione della Racc. Min. N° 10
sulla
Prevenzione dell' Osteonecrosi
a carico della
Mandibola/Mascella da Bifosfonati**

Rev. 0/0
del 09/05/2023
Pag. 4 di 11

La European Medicines Agency (EMA) ha adottato alcuni provvedimenti regolatori consistenti nella modifica del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei farmaci (RCP) a base di bifosfonati somministrati per via parenterale e per via orale con l'inserimento di informazioni sul rischio di osteonecrosi. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha emanato una determinazione di modifica degli stampati delle specialità suddette (Gazzetta Ufficiale n. 267 del 16 novembre 2006), dalla quale sono esclusi l'acido zoledronico, pamidronico e ibandronico in quanto per essi la modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto è stata effettuata direttamente dall'EMA.

1.2. L'osteonecrosi secondaria all'uso dei bifosfonati

Come chiaramente descritto nella Racc. Min. n°10 si riporta:

I pazienti con osteonecrosi secondaria all'uso dei bifosfonati presentano una sintomatologia dolorosa assai intensa, generalmente resistente alle comuni terapie con farmaci antalgici, con conseguente notevole difficoltà nell'alimentazione e spesso anche nella fonazione; in alcuni casi, i pazienti avvertono la sensazione di "mandibola pesante" e presentano parestesie cutanee, trisma e fistole. All'osservazione si apprezza un focolaio osteomielitico, singolo o multiplo, che tende ad ampliarsi nelle sedi circostanti creando un'area sempre più vasta di necrosi ossea. A causa del dolore, l'igiene orale è resa più difficoltosa e, pertanto, sono più facili le sovrainfezioni con il conseguente aggravamento della sintomatologia e la comparsa di alitosi, tumefazioni, ascessi che solo parzialmente beneficiano della terapia antibiotica e tendono a cronicizzare. Le lesioni sono prevalentemente a carico dell'osso mandibolare, risultando il mascellare meno frequentemente interessato.

La qualità della vita dei pazienti affetti è gravemente peggiorata e compromessa: in alcuni casi si deve ricorrere alla emimandibolectomia con importanti sequele invalidanti.

L'impatto della prevenzione nel ridurre significativamente l'incidenza di ONM nei pazienti oncologici trattati con bifosfonati è stata recentemente dimostrata l'importanza

- *sia della visita odontoiatrica di routine prima di iniziare la terapia*
- *sia dei controlli periodici durante la terapia stessa.*

2. Obiettivo/Scopo

2.1 Obiettivo

Obiettivo della presente procedura è fornire le indicazioni necessarie a tutti gli operatori sanitari coinvolti nel processo di cura per la corretta gestione dei pazienti (in particolar modo i pazienti oncologici) che devono iniziare o hanno già iniziato il trattamento con bifosfonati.

2.2. Scopo

Scopo della presente procedura è garantire la sicurezza del paziente riducendo le manifestazioni di eventi avversi correlati all'uso di Bifosfonati.



Civico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione

**Implementazione della Racc. Min. N° 10
sulla
Prevenzione dell' Osteonecrosi
a carico della
Mandibola/Mascella da Bifosfonati**

Rev. 0/0
del 09/05/2023
Pag. 5 di 11

3. Campo di applicazione

La presente procedura si applica in tutte le UO coinvolte nel processo di cura dei pazienti sottoposti, o che si sottoporranno, a terapia con bifosfonati e/o che hanno bisogno di ricevere cure odontoiatriche.

4. Modifiche alle revisioni precedenti

Prima stesura.

5. Definizioni e abbreviazioni

ONM: Osteonecrosi della mascella/mandibola

EMA: European Medicines Agency

RCP: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei farmaci

AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

AIC: Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio del medicinale

6. Descrizione delle attività

6.1. Descrizione dell'attività per i pazienti che non hanno ancora iniziato il trattamento con bifosfonati

Come chiaramente descritto nella Racc. Min. N° 10 si riporta:

Prima di iniziare il trattamento con bifosfonati, i pazienti, adeguatamente informati, devono:

- *effettuare una **visita odontoiatrica** per la valutazione della salute orale*
- *impostare un adeguato **programma di prevenzione** e l'eventuale **trattamento di patologie locali***

a tal fine, il medico specialista (ad esempio, l'oncologo, l'endocrinologo, l'ortopedico) e/o il medico di medicina generale, indirizzano tutti gli assistiti che devono iniziare la terapia farmacologica ad una visita odontoiatrica.

*L'odontoiatra prende in carico il paziente ed, in accordo con il medico specialista identifica il trattamento terapeutico di cui necessita: **se il paziente deve subire interventi chirurgici endorali, è opportuno che la terapia con bifosfonati venga posticipata di almeno un mese** e, comunque, fino al completo ristabilimento della continuità della mucosa gengivale sovrastante la breccia chirurgica.*

Bisogna quindi:

- *sconsigliare interventi di implantologia orale*
- *rendere meno traumatici i manufatti protesici rimovibili*
- *informare e sensibilizzare il paziente nei confronti della problematica, anche attraverso materiale illustrativo ed istruzioni per la segnalazione precoce di qualsiasi segno clinico o sintomo (dolore, gonfiore)*
- *provvedere ad un programma di follow up clinico e radiografico periodico.*

 <p>Civico Di Cristina Benfratelli Azienda di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione</p>	<p align="center">Implementazione della Racc. Min. N° 10 sulla Prevenzione dell' Osteonecrosi a carico della Mandibola/Mascella da Bifosfonati</p>	<p align="center">Rev. 0/0 del 09/05/2023 Pag. 6 di 11</p>
---	---	--

6.2. Descrizione delle attività per i pazienti che hanno già iniziato la terapia con bifosfonati ma non presentano sintomi

Come chiaramente descritto nella Racc. Min. N° 10 si riporta:

Nei pazienti asintomatici che assumono bifosfonati, il medico specialista o il medico di MMG non dovrebbero far sospendere la terapia, ma indirizzare il paziente dall'odontoiatra, che effettuerà una attenta valutazione clinica evidenziando e trattando i problemi di salute orale e diagnosticando tempestivamente lo sviluppo di eventuali lesioni ossee o mucose. Egli potrà ricorrere a metodiche non invasive, prevedendo un monitoraggio con frequenti controlli. Nel caso di interventi chirurgici orali indispensabili per il trattamento dell' infezione e del dolore, l'odontoiatra valuta, in accordo con il medico specialista, il possibile rischio di osteonecrosi, adotta protocolli di trattamento specifici, utilizza tecniche che minimizzano il trauma locale ai tessuti, effettua un monitoraggio postoperatorio frequente. Anche in questo caso saranno fondamentali:

- *il mantenimento di livelli ottimali di igiene orale*
- *l'informazione*
- *la sensibilizzazione del paziente.*

6.3. Descrizione delle attività per i pazienti sintomatici in corso di trattamento con bifosfonati

Come chiaramente descritto nella Racc. Min. N° 10 si riporta:

Il medico specialista e il medico di medicina generale devono inviare all'odontoiatra il paziente che presenta segni clinici o sintomi riconducibili all'insorgenza di ONM, considerato anche il possibile instaurarsi subdolo ed aspecifico della patologia.

L'odontoiatra effettuerà:

- *una valutazione dettagliata della situazione*
- *provvederà ad alleviare la sintomatologia dolorosa con terapie mirate e non invasive*
- *imposterà una eventuale terapia antibiotica*
- *imposterà un programma di controlli frequenti per seguire l'evoluzione della lesione nonché per raggiungere e mantenere un adeguato livello di salute orale*
- *provvederà ad eventuali indispensabili interventi chirurgici.*

La sospensione della terapia dovrebbe essere decisa in collaborazione tra il medico specialista e l'odontoiatra, valutando attentamente, per ogni singolo paziente, i rischi e i possibili vantaggi derivanti da una eventuale sospensione della terapia con bifosfonati.



Civico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Riferimento Nazionale ad Alta Specializzazione

**Implementazione della Racc. Min. N° 10
sulla
Prevenzione dell' Osteonecrosi
a carico della
Mandibola/Mascella da Bifosfonati**

Rev. 0/0
del 09/05/2023
Pag. 7 di 11

7. Raccomandazioni utili

7.1. Raccomandazioni utili nel periodo precedente all'inizio delle cure oncologiche con chemioterapia e/o radioterapia.

Il team oncologico deve dare priorità al mantenimento dello stato di salute del cavo orale.

Pianificare una **visita odontoiatrica** per:

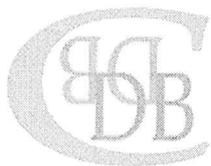
- *Identificare le malattie e i disturbi orali presenti e il potenziale rischio di manifestazioni di malattie orodentali che potrebbero manifestarsi o aggravarsi con le terapie oncologiche, utile eseguire una **radiografia delle arcate dentali**;*
- *valutare accuratamente i **restauri dentali** e le protesi presenti e stabilire la loro adeguatezza;*
- ***informare** il paziente sui possibili effetti collaterali delle terapie oncologiche e pianificare un programma di preparazione, assistenza e follow up degli effetti avversi orali;*
- ***fornire opportune istruzioni** per il mantenimento di adeguati standard di igiene orale con tecniche e strumenti personalizzati.*

*In caso di riscontro di patologie parodontali (gengivite, paradontite) è opportuna la **prescrizione di un collutorio o un gel a base di clorexidina in soluzione senza alcol** da utilizzare come misura alternativa per il controllo dei biofilm orali nel caso non sia possibile eseguire lo spazzolamento per presenza di lesioni*

- *10 ml di collutorio allo 0,2% due volte al di per una settimana prima dell'inizio delle terapie*
- *18 ml di collutorio allo 0,12% due volte al di per una settimana prima dell'inizio delle terapie*

L'intervento terapeutico odontoiatrico comprende:

- ***restauro delle carie dentali** con idonea prognosi;*
- ***arrotondamento, levigatura, lucidatura** delle parti acuminata e taglienti dei denti naturali in modo che non siano causa di traumi e lesioni della mucosa orale;*
- ***valutazione e correzione di protesi complete o parziali rimovibili**, in modo che non provino lesioni mucose; da rimuovere durante il periodo attivo di terapia e soprattutto durante la notte;*
- ***le estrazioni dentali** dovrebbero essere completate **tre settimane prima dell'inizio delle terapie e comunque non meno di 10 giorni prima**;*
- ***sospendere trattamenti ortodontici e rimozione degli apparecchi ortodontici fissi** per evitare traumi al tessuto orale*



Civico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Riferimento Nazionale ad Alta Specializzazione

**Implementazione della Racc. Min. N° 10
sulla
Prevenzione dell' Osteonecrosi
a carico della
Mandibola/Mascella da Bifosfonati**

Rev. 0/0
del 09/05/2023
Pag. 8 di 11

7.2. Raccomandazioni utili nel periodo in cui sono in corso le cure oncologiche

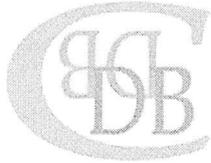
Durante la fase di terapia oncologica è fondamentale mantenere condizioni di igiene orale ottimale.

- **lo spazzolamento dentale** può essere condotto con uno spazzolino di durezza media o con spazzolino elettrico, con impiego aggiuntivo di filo interdentale;
- in caso di **lesione mucose** e dolore durante lo spazzolamento è suggerito l' impiego temporaneo di spazzolini molto morbidi ;
- le **protesi rimovibile** devono essere risciacquate dopo i pasti e pulite giornalmente con uno spazzolino; durante le ore notturne non devono essere portate e devono venire immerse in soluzione di clorexidina una volta al giorno;
- nel caso in cui le normali manovre di igiene orale risultino troppo dolorose, è possibile utilizzare tre o quattro volte al giorno apposite spugnette intraorali o compresse di garza imbevute di **collutorio alla clorexidina senza alcol**.

Nei pazienti trattati con radioterapia che sviluppano compromissione della capacità alimentare è necessario il supporto nutrizionale con alimenti ipercalorici e spesso cariogeni.
In questi pazienti è importante prevenire l'insorgenza di carie dentali mediante opportuni consigli nutrizionale (risciacquo della bocca dopo l'alimentazione) e l'impiego di fluoruri in forma di collutorio senza alcol.

Le cure dentali invasive devono essere, per quanto possibile evitate durante la fase attiva della terapia oncologica per il rischio di infezione sistemica e la compromissione orale soggettiva del paziente.
In caso di necessità terapeutiche urgenti è opportuno il consulto con il team oncologico e la valutazione preventiva delle condizioni ematologiche.
Le estrazioni dentali sono sempre controindicate dopo la radioterapia effettuate in zona testa e collo e la loro necessità dovrebbe essere prevenuta con un attento protocollo preventivo.

- Per la **prevenzione delle infezioni orali** o delle ricorrenze di infezione da virus herpetico nei pazienti ad alto rischio trattati con trapianto di midollo emopoietico vengono prescritti farmaci antivirali adatti;
- Nei pazienti che effettuano chemio e/o radioterapie vi è un rischio aumentato di sviluppare infezioni orali da miceti le terapie antimicotiche dovrebbero essere utilizzate preferibilmente per uso topico per il ridotto rischio di effetti indesiderati;
- In caso di infezione micotica è di grande importanza una corretta igiene delle protesi rimovibili, che dovrebbero venire pulite con uno spazzolino da denti e soluzione di clorexidina o di ipoclorito diluito.



Civico Di Cristina Benfratelli
Aderida di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione

**Implementazione della Racc. Min. N° 10
sulla
Prevenzione dell' Osteonecrosi
a carico della
Mandibola/Mascella da Bifosfonati**

Rev. 0/0
del 09/05/2023
Pag. 9 di 11

Per il controllo della mucosite nei pazienti adulti viene raccomandato:

- *igiene orale accurata e intensiva;*
- *restauro dei denti acuminati, deteriorati o traumatizzati;*
- *impiego di collutorio alla benzidamina cloridrato 15% che è in grado di ridurre la frequenza e la gravità della mucosite. La posologia consigliata è 15 ml da quattro a otto volte al giorno iniziando prima della radioterapia e continuando per altre due o tre settimane.*

Per il controllo della mucosite NON viene raccomandato:

- *collutorio alla clorexidina;*
 - *impiego locale o sistemico di corticosteroidi, sucralfato, allopurinolo, prostaglandine, aciclovir, acido ialuronico e altri prodotti per uso topico anche se a scopo sintomatico non è sconsigliato*
- applicazione topica di antibiotico in pasta o compresse diluite in acqua*

Consigliato l'impiego:

- **schermi per la mucosa durante la radioterapia**
- **radioterapia a modulazione di intensità**
- **criotrattamento della mucosa orale** mantenendo in bocca ghiaccio tritato per 30 minuti prima dell'infusione di chemioterapia con 5-fluorouracile
- **trattamento con palifermina** in quanto in grado di prevenire la mucosite, ma come collutorio non fornisce beneficio

Controllo dell'iposcialia e della xerostomia, che impattano negativamente sulla qualità di vita dei pazienti che ne sono affetti come conseguenza delle cure oncologiche.

A tal proposito è consigliabile la **minimizzazione della dose di esposizione per le ghiandole parotidi**, con metodi quali IMRT o le tecniche 3D conformali.

La **somministrazione di amifostina** ha evidenziato la capacità di protezione dal danno radioindotto alla ghiandola salivare.

Stimolazione della secrezione salivare mediante utilizzo di **pilocarpina** durante la radioterapia.

Agopuntura per migliorare la secrezione salivare.

Stimolazione elettrica delle ghiandole salivare.

Impiego di **sostituti salivari**: acqua, spray di acqua.

Gomme da masticare allo xilitolo, con dolcificanti non cariogeni.

7.3. Raccomandazioni utili nel periodo successivo al completamento delle cure oncologiche con chemioterapia/radioterapia

L'odontoiatra si occupa di mantenere le condizioni di salute orale del paziente, prevenire le complicanze successive alle cure oncologiche e correggere i disturbi insorti in seguito alle cure.

L'odontoiatra e l'igienista dentale rinforzano le informazioni e i consigli sugli effetti negativi a lungo termine delle cure oncologiche effettuate per il mantenimento della salute orale ed il benessere del paziente.

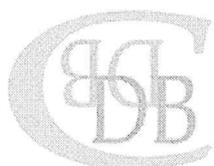
Per i pazienti affetti da xerostomia, trisma, GVHD cronica grave o mucosite grave sono raccomandati controlli odontoiatrici trimestrali.

I pazienti affetti da GVHD hanno un aumentato rischio di insorgenza di tumori maligni orali e richiedono controlli frequenti.

Opportuno fornire adeguate informazioni sulla dieta e l'alimentazione in particolare sul consumo di zuccheri e alimenti acidi.

*Aumentare la prevenzione topica della carie con l'utilizzo di **collutori contenente fluoruri**.*

L'igiene orale insufficiente e la salute dento parodontale scadente, nel periodo successivo alla radioterapia aumentano il rischio di osteonecrosi.



Cívico Di Cristina Benfratelli
Azienda di Rilevo Nazionale ad Alta Specializzazione

**Implementazione della Racc. Min. N° 10
sulla
Prevenzione dell' Osteonecrosi
a carico della
Mandibola/Mascella da Bifosfonati**

Rev. 0/0
del 09/05/2023
Pag. 10 di 11

Chirurgia orale

Nel caso di terapia associata a bifosfonati il rischio di osteonecrosi da inibitori ossei è elevato dopo interventi di estrazione dentale.

Consigliata somministrazione profilattica di antibiotici in maniera continuativa fino al completamento della guarigione.

Raccomandato l'impiego di collutorio alla clorexidina 0,2% senza alcol.

Raccomandato l'uso di anestetico locale con bassa concentrazione di vasocostrittore o senza vasocostrittore.

Condurre le estrazioni con tecnica minimamente traumatica ed è opportuno cercare di ottenere la chiusura primaria della ferita nei tessuti molli.

In caso di rischio elevato di osteoradionecrosi è opportuno considerare il mantenimento dell'elemento con terapia canalare e restauro o amputazione della corona.

Cure restaurative dentali

Le terapie restaurative dentali dovrebbero essere proposte al paziente al momento in cui si ha la remissione della malattia oncologica primaria.

Nei pazienti affetti da iposcialia - xerostomia da pregressa radioterapia è elevata l'incidenza di carie dentali che possono compromettere la dentatura e la funzione masticatoria.

In questi casi è opportuno provvedere prontamente al restauro conservativo delle lesioni cariose che si sviluppano.

Cure parodontali

I pazienti che effettuano radioterapia testa-collo hanno un aumentato rischio di perdita patologica di attacco parodontale. Il rischio di infezione viene aumentato dalla iposcialia con aumento dell'accumulo di biofilm e modifica della composizione della flora batterica.

La patologia parodontale dovrebbero essere trattata con minimo trauma alle strutture adiacenti e ai tessuti molli.

Utili sedute di rinforzo motivazionale del paziente.

Trattamenti di igiene orale professionale.

Utile programmazione di follow up a fini preventivi e per il mantenimento della salute parodontale.

Cure Protesiche

Le protesi rimovibili parziali o totali dovrebbero essere, se possibile, evitate in quanto contribuiscono alla ritenzione di placca e all' insorgenza di malattia orale, in particolare nei casi di iposcialia.

Nel caso le protesi siano indispensabili sarà opportuno realizzarle con modalità che non promuovano l'insorgenza di patologia e fornendo adeguate istruzioni al paziente.

Impianti osteointegrati

Gli impianti osteointegrati consentono il miglioramento della stabilità delle protesi fisse e rimovibili.

Non viene raccomandato il posizionamento di impianti nei pazienti trattati con bifosfonati per motivi oncologici.

 <p>Civico Di Cristina Benfratelli Azienda di Rilievo Nazionale ad Alta Specializzazione</p>	<p align="center">Implementazione della Racc. Min. N° 10 sulla Prevenzione dell' Osteonecrosi a carico della Mandibola/Mascella da Bifosfonati</p>	<p align="center">Rev. 0/0 del 09/05/2023 Pag. 11 di 11</p>
---	---	---

8. Lista di Distribuzione

La presente procedura viene distribuita in tutte le UO coinvolte nel processo di cura: Oncologia medica, Medicina Interna.

9. Riferimenti e Allegati

- Raccomandazione n° 10 del Ministero della Salute
- Gazzetta Ufficiale n. 267 del 16 novembre 2006
- Raccomandazioni clinico-terapeutiche sull'osteonecrosi delle ossa mascellari (ONJ) farmaco-relata e sua prevenzione Versione 2.0 - Marzo 2020
- Procedura Aziendale Segnalazioni e Gestione Eventi Avversi e/o Sentinella n. 1504 del 04/11/2022 Rev.3/1

Modalità di segnalazione di una reazione avversa a farmaco – ADR

Una sospetta reazione avversa può essere segnalata secondo una delle seguenti modalità:

- compilando la Scheda di Segnalazione(in allegato) e inviandola via e-mail al Responsabile della Farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza: silvana.bavetta@arnascivico.it
- oppure al Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) del medicinale che si sospetta abbia causato la **reazione avversa-ADR**
- direttamente on-line sul sito AIFA

Allegato 1

"Questionario ad uso dei prescrittori dei farmaci associati al rischio di osteonecrosi delle ossa mascellari per stimare status dentale e necessità di visita/cure odontoiatriche".

Allegato 2

"Scheda di Segnalazione di Sospetta Reazione Avversa a Farmaci(ADR) a cura dei Medici e degli altri Operatori Sanitari".

Allegato 3

"Guida alla compilazione della Scheda Unica di Segnalazione di sospette reazioni avverse(ADR) a farmaci per operatori sanitari".

Allegato 1

Questionario ad uso dei prescrittori dei farmaci associati al rischio di osteonecrosi delle ossa mascellari per stimare status dentale e necessità di visita/cure odontoiatriche	SI	NO
Assume bifosfonati o altri farmaci antiassorbitivi?		
Assume farmaci antiangiogenetici?		
Si sottopone regolarmente a visite odontoiatriche ? Quante volte all'anno?		
Esegue con regolarità sedute di igiene orale?		
Quante volte al giorno lava i denti con lo spazzolino?		
Usa altri presidi per l'igiene orale? (colluttori, gel)		
Utilizza il filo interdentale?		
Ha mai visto sanguinare le sue gengive?		
Ha la sensazione che i denti siano mobili?		
Ha mai avuto gonfiore o dolore in sede gengivale? (Ascesso parodontale, ascesso periapicale)		
Ha mai sofferto di infezioni odontogene? (faccia gonfia, pus)		
Ha mai sofferto di mal di denti?		
Ha mai avuto dei traumi dentali o alle ossa mascellari ?		
Dovrà sottoporsi a estrazioni dentarie o chirurgia orale (impianti, chirurgia parodontale, chirurgia periapicale) nei prossimi mesi?		
Ha protesi dentarie? Se sì, che tipo? Specificare (rimovibile o fissa)		
Si è sottoposto in passato all'inserimento di impianti dentali?		
Soffre di qualche patologia sistemica? Se sì, che tipo? Specificare (diabete, cancro, coagulopatia)		
Assume cortisone o metotrexate? Se sì, quale e da quanto tempo?		
Fuma? Se sì, specificare numero di sigarette/die		
Beve alcolici? Se sì specificare numero di bicchieri/die		

In grassetto, domande chiave: in presenza di almeno una risposta che fa sospettare uno scarso stato oro-dentale, il/la paziente dovrebbe essere riferito all'odontoiatra



SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA A FARMACI (ADR) A CURA DEI MEDICI E DEGLI ALTRI OPERATORI SANITARI

Inviare al responsabile di farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza,
all'indirizzo pubblicato sul sito dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it/responsabili-farmacovigilanza>)

INFORMAZIONI SUL PAZIENTE

1. INIZIALI <i>(nome - cognome)</i>	2. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	3. DATA DI NASCITA O ETÀ	4.a PESO (kg): 4.b ALTEZZA (cm): 4.c DATA ULTIMA MESTRUAZIONE: 4.d GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> settimana di gestazione:	5. CODICE SEGNALAZIONE
6. DESCRIZIONE STORIA CLINICA E CONDIZIONI CONCOMITANTI/PREDISPONENTI <i>Nel caso in cui le condizioni cliniche non siano concomitanti è richiesto di specificare le date di inizio e fine delle condizioni preesistenti</i>				

INFORMAZIONI SULLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

7. DESCRIZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE
Descriverle in modo dettagliato nella tabella sottostante

REAZIONE AVVERSA	DATA INIZIO	DATA FINE	GRAVITÀ	CRITERIO DI GRAVITÀ*	ESITO**
7.1			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		
7.2			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		
7.3			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		
7.4			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		
7.5			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		
7.6			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		

*In caso di reazione grave è necessario specificare nella colonna "Criterio di gravità" almeno uno dei seguenti valori:

- Decesso
- Ha messo in pericolo di vita
- Ha causato o prolungato il ricovero in ospedale
- Invalidità grave o permanente
- Anomalie congenite/difetto di nascita
- Altra condizione clinicamente rilevante

**Specificare uno dei seguenti valori:

- Non disponibile
- Risoluzione completa il:
- Miglioramento
- Non ancora guarito
- Risoluzione con postumi
- Decesso

8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO E/O STRUMENTALI RILEVANTI PER LE REAZIONI AVVERSE
Riportare i risultati e le date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti

--

INFORMAZIONI SUI FARMACI SOSPETTI/INTERAGENTI
9. FARMACO/I SOSPETTO/I INTERAGENTE/I
Indicare il nome del medicinale o del generico. In assenza di questa informazione, indicare il principio attivo. Riportare il numero di lotto del medicinale, con particolare riferimento ai vaccini e ai medicinali biologici
FARMACO A
9.A RUOLO DEL FARMACO:

 SOSPETTO INTERAGENTE SOSTANZA NON SOMMINISTRATA

DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

9.A.1 Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o richiamo, l'ora e il sito della somministrazione:

9.A.2 INFORMAZIONI AGGIUNTIVE SULL'USO DEL FARMACO:

 USO IMPROPRIO ABUSO OFF LABEL SOVRADOSAGGIO ESPOSIZIONE PROFESSIONALE ERRORE TERAPEUTICO
 FARMACO CONTRAFFATTO FARMACO ASSUNTO DAL PADRE FARMACO ASSUNTO OLTRE LA DATA DI SCADENZA
 LOTTO TESTATO E CONFORME ALLE SPECIFICHE LOTTO TESTATO E NON CONFORME ALLE SPECIFICHE
9.A.3 AZIONI INTRAPRESE:

 IL FARMACO È STATO SOSPESO? SÌ NO

 SE SÌ, IL FARMACO È STATO SUCCESSIVAMENTE RIPRESO (RECHALLENGE ESEGUITO)? SÌ NO

 SE SÌ, SONO RICOMPARSE LE REAZIONI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SÌ NO NON DISPONIBILE

SE SÌ, SPECIFICARE QUALI REAZIONI SONO RICOMPARSE:

SE NO, QUALI ALTRE AZIONI SONO STATE INTRAPRESE?

 DOSE AUMENTATA DOSE RIDOTTA DOSE NON MODIFICATA INFORMAZIONE NON NOTA NON APPLICABILE
FARMACO B
9.B RUOLO DEL FARMACO:

 SOSPETTO INTERAGENTE SOSTANZA NON SOMMINISTRATA

DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

9.B.1 Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o richiamo, l'ora e il sito della somministrazione:

9.B.2 INFORMAZIONI AGGIUNTIVE SULL'USO DEL FARMACO:

 USO IMPROPRIO ABUSO OFF LABEL SOVRADOSAGGIO ESPOSIZIONE PROFESSIONALE ERRORE TERAPEUTICO
 FARMACO CONTRAFFATTO FARMACO ASSUNTO DAL PADRE FARMACO ASSUNTO OLTRE LA DATA DI SCADENZA
 LOTTO TESTATO E CONFORME ALLE SPECIFICHE LOTTO TESTATO E NON CONFORME ALLE SPECIFICHE

9.B.3 AZIONI INTRAPRESE:

IL FARMACO È STATO SOSPESO? SÌ NO

SE SÌ, IL FARMACO È STATO SUCCESSIVAMENTE RIPRESO (RECHALLENGE ESEGUITO)? SÌ NO

SE SÌ, SONO RICOMPARSE LE REAZIONI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SÌ NO NON DISPONIBILE

SE SÌ, SPECIFICARE QUALI REAZIONI SONO RICOMPARSE:

SE NO, QUALI ALTRE AZIONI SONO STATE INTRAPRESE?

DOSE AUMENTATA DOSE RIDOTTA DOSE NON MODIFICATA INFORMAZIONE NON NOTA NON APPLICABILE

FARMACO C

9.C RUOLO DEL FARMACO:

SOSPETTO INTERAGENTE SOSTANZA NON SOMMINISTRATA

DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

9.C.1 Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o richiamo, l'ora e il sito della somministrazione:

9.C.2 INFORMAZIONI AGGIUNTIVE SULL'USO DEL FARMACO:

USO IMPROPRIO ABUSO OFF LABEL SOVRADOSAGGIO ESPOSIZIONE PROFESSIONALE ERRORE TERAPEUTICO

FARMACO CONTRAFFATTO FARMACO ASSUNTO DAL PADRE FARMACO ASSUNTO OLTRE LA DATA DI SCADENZA

LOTTO TESTATO E CONFORME ALLE SPECIFICHE LOTTO TESTATO E NON CONFORME ALLE SPECIFICHE

9.C.3 AZIONI INTRAPRESE:

IL FARMACO È STATO SOSPESO? SÌ NO

SE SÌ, IL FARMACO È STATO SUCCESSIVAMENTE RIPRESO (RECHALLENGE ESEGUITO)? SÌ NO

SE SÌ, SONO RICOMPARSE LE REAZIONI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SÌ NO NON DISPONIBILE

SE SÌ, SPECIFICARE QUALI REAZIONI SONO RICOMPARSE:

SE NO, QUALI ALTRE AZIONI SONO STATE INTRAPRESE?

DOSE AUMENTATA DOSE RIDOTTA DOSE NON MODIFICATA INFORMAZIONE NON NOTA NON APPLICABILE

FARMACO D

9.D RUOLO DEL FARMACO:

SOSPETTO INTERAGENTE SOSTANZA NON SOMMINISTRATA

DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

9.D.1 Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o richiamo, l'ora e il sito della somministrazione:

9.D.2 INFORMAZIONI AGGIUNTIVE SULL'USO DEL FARMACO:

USO IMPROPRIO ABUSO OFF LABEL SOVRADOSAGGIO ESPOSIZIONE PROFESSIONALE ERRORE TERAPEUTICO

FARMACO CONTRAFFATTO FARMACO ASSUNTO DAL PADRE FARMACO ASSUNTO OLTRE LA DATA DI SCADENZA

LOTTO TESTATO E CONFORME ALLE SPECIFICHE LOTTO TESTATO E NON CONFORME ALLE SPECIFICHE

9.D.3 AZIONI INTRAPRESE:

IL FARMACO È STATO SOSPESO? SÌ NO

SE SÌ, IL FARMACO È STATO SUCCESSIVAMENTE RIPRESO (RECHALLENGE ESEGUITO)? SÌ NO

SE SÌ, SONO RICOMPARSE LE REAZIONI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? SÌ NO NON DISPONIBILE

SE SÌ, SPECIFICARE QUALI REAZIONI SONO RICOMPARSE:

SE NO, QUALI ALTRE AZIONI SONO STATE INTRAPRESE?

DOSE AUMENTATA DOSE RIDOTTA DOSE NON MODIFICATA INFORMAZIONE NON NOTA NON APPLICABILE

INFORMAZIONI SUI FARMACI CONCOMITANTI

10. FARMACO/I CONCOMITANTE/I

Indicare il nome del medicinale o del generico. In assenza di questa informazione, indicare il principio attivo. Riportare il numero di lotto del medicinale, con particolare riferimento per i vaccini e i medicinali biologici

10.A DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA
10.B DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA
10.C DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA
10.D DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

11. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (Specificare):

DESCRIZIONE DEL CASO E ULTERIORI INFORMAZIONI

12. DESCRIZIONE DEL CASO E ULTERIORI INFORMAZIONI

In questa sezione è possibile inserire una breve descrizione del caso, eventuali stati particolari (come, ad esempio, l'allattamento), farmaci utilizzati per curare la reazione o qualsiasi ulteriore informazione rilevante per la reazione avversa

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE

13. INDICARE SE LA REAZIONE SPONTANEA È STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI:

Segnalazione spontanea

Segnalazione da studio

Specificare il tipo di studio:

da usi speciali (uso compassionevole, legge 648/1996, uso terapeutico nominale)

non interventistico specificare il nome dello studio:

<p>14. QUALIFICA DEL SEGNALATORE</p> <p>MEDICO <input type="checkbox"/></p> <p>MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/></p> <p>MEDICO MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/></p> <p>PEDIATRA LIBERA SCELTA <input type="checkbox"/></p> <p>MEDICO DISTRETTO <input type="checkbox"/></p> <p>FARMACISTA <input type="checkbox"/></p> <p>INFERMIERE <input type="checkbox"/></p> <p>ALTRO <input type="checkbox"/></p> <p>Specificare:</p>	<p>15. DATI DEL SEGNALATORE</p> <p><i>I dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale. Inserire almeno un recapito tra telefono e indirizzo email</i></p> <p>NOME E COGNOME:</p> <p>INDIRIZZO:</p> <p>TELEFONO/FAX:</p> <p>E-MAIL:</p> <p>REGIONE:</p> <p>ASL/AZIENDA OSPEDALIERA:</p> <p>DATA DI COMPILAZIONE:</p> <p>FIRMA</p>
--	--

Informativa ai sensi dell'art. 13 del Regolamento (UE) 2016/679

Ai sensi e per gli effetti dell'art. 13 del Regolamento (UE) 2016/679 (di seguito anche "GDPR"), l'Agenzia italiana del Farmaco (di seguito anche "AIFA"), con sede in ROMA, via del Tritone n. 181, in qualità di Titolare, rende note le finalità e le modalità del trattamento dei dati personali raccolti attraverso la Rete Nazionale di Farmacovigilanza, appositamente realizzata allo scopo di raccogliere, gestire e analizzare le segnalazioni di sospette reazioni avverse a farmaci inviate da operatori sanitari, cittadini o altri segnalatori.

I dati sono raccolti, in ottemperanza alla normativa vigente, in particolare al decreto 30 aprile 2015 (Procedure operative e soluzioni tecniche per un'efficace azione di farmacovigilanza ed adottate ai sensi del comma 344 dell'articolo 1 della legge 24 dicembre 2012, n.228 Legge di stabilità 2013) all'esclusivo scopo di attuare i compiti e le funzioni attribuiti all'Agenzia - in materia di farmacovigilanza - dall'art. 48 della legge istitutiva (d.l. 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella l. 24 novembre 2003, n. 326). Il trattamento è effettuato per motivi di interesse pubblico rilevante ai sensi dell'art. 9, paragrafo 2 lett g) del Regolamento Europeo 2016/679 e dell'art. 2 sexies comma 2 lett. z) del d.lgs 196/2003.

Il conferimento dei dati è condizione necessaria al fine del corretto adempimento, da parte del Titolare, degli obblighi di raccolta e valutazione delle sospette reazioni avverse, come previsto dalla legislazione vigente.

I dati personali saranno conservati per il tempo necessario al perseguimento delle finalità per le quali sono stati acquisiti e saranno trattati, attraverso l'utilizzo di strumenti elettronici, esclusivamente da dipendenti e collaboratori autorizzati ed adeguatamente istruiti, nonché, per lo svolgimento di specifiche attività, da enti esterni, pubblici e/o privati, previamente designati, mediante specifico accordo ai sensi dell'art. 28 del GDPR, responsabili del trattamento. I dati saranno inoltre trasmessi per via elettronica, in ottemperanza agli articoli 22 e 24 del Decreto 30 aprile 2015 alla banca dati Eudravigilance.

Gli interessati hanno diritto di ottenere dall'Agenzia, secondo quanto previsto dalla normativa vigente, l'accesso ai dati personali, la rettifica, la cancellazione degli stessi o la limitazione del trattamento, nonché di opporsi al trattamento medesimo (articoli 15 e ss. del GDPR). L'apposita istanza può essere presentata contattando il Titolare all'indirizzo direzionegenerale@aifa.gov.it o il Responsabile della protezione dei dati personali all'indirizzo responsabileprotezionedati@aifa.gov.it. Gli interessati, ove ritengano che il trattamento effettuato avvenga in violazione di quanto previsto dal Regolamento, hanno infine il diritto di proporre reclamo al Garante per la protezione dei dati personali ovvero di adire le competenti Autorità giudiziarie.

All. 3



**GUIDA ALLA COMPILAZIONE DELLA SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE
(ADR) A FARMACI PER OPERATORI SANITARI**

Tale guida rappresenta un supporto per agevolare gli operatori sanitari alla compilazione della scheda di segnalazione delle sospette reazioni avverse a farmaci

Ufficio Gestione dei Segnali

Giugno 2022

La presente guida rappresenta un supporto per agevolare gli operatori sanitari alla compilazione della scheda di segnalazione delle sospette reazioni avverse a farmaci riportando alcune utili indicazioni per la compilazione delle diverse sezioni e i relativi campi.

La scheda di segnalazione di sospetta reazione avversa è strutturata in sei sezioni principali: informazioni sul paziente, sulle reazioni avverse, sui farmaci sospetti/interagenti e concomitanti, una descrizione del caso ed infine informazioni sulla tipologia di segnalazione e sul segnalatore.

Per considerare valida una scheda segnalazione da un punto di vista regolatorio essa deve riportare almeno quattro elementi minimi, i quali sono definiti obbligatori dalla vigente normativa:

1. Un paziente (almeno un'informazione tra iniziali, sesso, data di nascita, età o periodo gestazionale)
2. Un farmaco sospetto
3. Una reazione avversa
4. Un segnalatore

INFORMAZIONI SUL PAZIENTE

In questa sezione vanno inserite tutte le informazioni disponibili relative al paziente che ha manifestato una o più reazioni avverse.

INFORMAZIONI SUL PAZIENTE				
1. INIZIALI <i>(nome - cognome)</i>	2. SESSO M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	3. DATA DI NASCITA O ETÀ	4.a PESO (kg): 4.b ALTEZZA (cm): 4.c DATA ULTIMA MESTRUAZIONE: 4.d GRAVIDANZA <input type="checkbox"/> settimana di gestazione:	5. CODICE SEGNALAZIONE
6. DESCRIZIONE STORIA CLINICA E CONDIZIONI CONCOMITANTI/PREDISPONENTI <i>Nel caso in cui le condizioni cliniche non siano concomitanti è richiesto di specificare le date di inizio e fine delle condizioni preesistenti</i>				

E' obbligatorio riportare almeno uno dei dati tra "iniziali" (**campo 1**) inserendo prima quella del nome, seguita da quella del cognome, "sesso" (**campo 2**) "data di nascita" o "età" (**campo 3**) o e in caso di donne in gravidanza la **settimana di gestazione (campo 4.d)** ma è incoraggiata la compilazione completa di tutti i campi in quanto maggiori informazioni consentono una più accurata valutazione del caso. Le ulteriori informazioni sul paziente inseribili sono il **peso (campo 4.a)**, **l'altezza (campo 4.b)**, **la data dell'ultima mestruazione (campo 4.c)**.

Le informazioni sullo stato di **allattamento**, pur non essendo richieste in questa sezione della scheda, andranno riportate nel campo di testo libero "**Descrizione del caso e ulteriori informazioni**" (**campo 12**) per acquisire dettagli importanti circa potenziali conseguenze sul neonato a seguito di una esposizione materna ad un medicinale.

Il **campo 6 "Descrizione storia clinica del paziente e condizioni concomitanti/predisponenti"** serve a descrivere sia le patologie e gli interventi subiti in precedenza dal paziente sia le condizioni concomitanti o predisponenti per l'insorgenza della reazione avversa in maniera da escludere cause alternative ai trattamenti farmacologici.

È importante riportare le date d'inizio e di fine malattia/intervento in caso di condizioni pregresse all'insorgenza della reazione avversa. In caso di patologie/condizioni concomitanti dovrà essere specificato che queste sono ancora presenti al momento della reazione avversa.

INFORMAZIONI SULLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

Per reazione avversa si intende un "Effetto nocivo e non voluto conseguente all'uso di un medicinale" questo implica che dovranno essere segnalate anche le reazioni avverse derivanti da interazioni farmacologiche, abuso, misuso, uso off-label, sovradosaggio, esposizione professionale e da errore terapeutici.

Campo 7. Descrizione delle reazioni avverse:

Il campo di testo libero consente di descrivere le reazioni avverse osservate nel paziente a seguito dell'assunzione del farmaco ritenute potenzialmente correlabili al trattamento farmacologico.

INFORMAZIONI SULLE SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

7. DESCRIZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE

Descriverle in modo dettagliato nella tabella sottostante

--

A seguito delle nuove disposizioni normative non è più richiesta una valutazione complessiva della gravità per il singolo caso clinico ma una più dettagliata valutazione per ogni reazione avversa.

Sarà necessario quindi definire la gravità per tutte le reazioni avverse manifestate dal paziente e riportare il relativo criterio di gravità per le reazioni considerate gravi.

Le informazioni sulle singole reazioni avverse dovranno essere elencate all'interno della tabella prevista dalla scheda di segnalazione di seguito riportata:

7. DESCRIZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE <i>(Descriverle in modo dettagliato nella tabella)</i>					
REAZIONE AVVERSA	DATA INIZIO	DATA FINE	GRAVITÀ	CRITERIO DI GRAVITÀ*	ESITO**
7.1			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		
7.2			NON GRAVE <input type="checkbox"/> GRAVE <input type="checkbox"/>		

Le informazioni richieste per ogni reazione avversa sono le seguenti:

- **Date di inizio e di fine** della singola reazione avversa. La data deve essere riportata in formato gg/mm/aaaa (giorno, mese, anno).
- Classificazione della **gravità della reazione** (grave o non grave)
- **Criterio di gravità.** Nel caso in cui la reazione sia stata classificata come grave andrà specificato uno tra i seguenti criteri:
 - è fatale
 - ha causato o ha prolungato il ricovero in ospedale
 - ha provocato invalidità grave o permanente
 - ha messo in pericolo la vita del paziente
 - ha provocato anomalie congenite e difetti alla nascita in neonati le cui madri avevano assunto i farmaci sospetti in gravidanza
 - altra condizione clinicamente rilevante. Questo criterio dovrà essere riportato nel caso di reazioni avverse clinicamente importanti non rientranti nei criteri sopra menzionati.
- **Esito.** Analogamente alla gravità è importante riportare l'esito per ogni reazione avversa indicando uno dei seguenti valori:
 - Risoluzione completa = la reazione avversa si è completamente risolta
 - Miglioramento = il decorso clinico della reazione risulta migliorato
 - Non risolto = il paziente non è ancora guarito dalla reazione avversa
 - Risolto con postumi = la reazione avversa si è risolta ma sussiste come conseguenza una qualsiasi alterazione temporanea o definitiva, anatomica o funzionale.
 - Decesso = la reazione avversa ha causato la morte del paziente
 - Non disponibile = non sono disponibili informazioni a riguardo dell'esito della reazione avversa

Eventuali esami di laboratorio e/o strumentali rilevanti per la reazione avversa (campo 8): in questo campo andranno riportati i risultati degli esami diagnostici eseguiti dal paziente per identificare o confermare la reazione avversa e possibilmente le date in cui gli stessi sono stati effettuati. Dovranno essere riportati anche gli esami eseguiti per escludere una causa non farmacologica, ad esempio, test sierologici per epatite infettiva in caso di sospetta epatite indotta da farmaci. È importante ricordare che la sola citazione dell'esame senza conoscere il risultato non è utile ai fini della valutazione del caso.

8. EVENTUALI ESAMI DI LABORATORIO E/O STRUMENTALI RILEVANTI PER LE REAZIONI AVVERSE

Riportare i risultati e le date in cui gli accertamenti sono stati eseguiti

--

INFORMAZIONI SUI FARMACI SOSPETTI/INTERAGENTI

La sezione prevede la possibilità di inserire i medicinali ritenuti potenzialmente responsabili di una o più reazioni avverse manifestate dal paziente.

Nel caso in cui si ritenga che la reazione sia stata causata dall'interazione di due medicinali, la sezione andrà compilata due volte rispettivamente per i due farmaci interagenti e la descrizione della possibile interazione farmacologica andrà riportata nel **campo 6 "Descrizione del caso e informazioni aggiuntive"**. Analogamente in questa sezione andrà riportato l'eventuale riscontro di una interazione tra un farmaco sospetto ed un'altra sostanza non farmacologica (integratori alimentari e/o prodotti a base di piante officinali e altre sostanze utilizzate dal paziente come ad esempio alcol, cibo, etc).

Ruolo del farmaco (campo 9.A). In questo campo andrà selezionato il ruolo del farmaco scegliendo una delle seguenti opzioni:

- Sospetto: farmaco assunto dal paziente e sospettato di avere determinato la reazione avversa.
- Interagente: ogni farmaco che si sospetta abbia dato luogo insieme ad altri farmaci, sostanze o alimenti ad un'interazione farmacologica.
- Sostanza non somministrata: questa opzione deve essere selezionata nel caso di errore terapeutico come, ad esempio, il caso in cui un paziente non abbia ricevuto il farmaco prescritto ma un altro farmaco che gli abbia causato una o più reazioni avverse. In questo caso la sezione del farmaco sospetto dovrà essere compilata due volte: una prima volta per il farmaco che ha causato la reazione avversa e la seconda per il farmaco prescritto ma non somministrato al paziente.

INFORMAZIONI SUI FARMACI SOSPETTI/INTERAGENTI

9. FARMACO/I SOSPETTO/I INTERAGENTE/I

Indicare il nome del medicinale o del generico. In assenza di questa informazione, indicare il principio attivo. Riportare il numero di lotto del medicinale, con particolare riferimento ai vaccini e ai medicinali biologici

FARMACO A

9.A RUOLO DEL FARMACO:

SOSPETTO INTERAGENTE SOSTANZA NON SOMMINISTRATA

Descrizione del farmaco: è possibile indicare il farmaco sospetto per nome commerciale o per principio attivo/associazione di principi attivi; tuttavia, è fortemente raccomandato (soprattutto nel caso di medicinali biologici, inclusi i vaccini) inserire il nome commerciale del prodotto, il numero di lotto e una descrizione completa della formulazione in quanto potrebbero essere in commercio differenti formulazioni del medicinale (ad es. compresse/supposte/capsule da 500 o 1000 mg).

Nel caso di medicinali equivalenti si raccomanda di riportare anche il nome dell'azienda farmaceutica.

Per tutti i farmaci sospetti dovranno essere riportati:

- il **dosaggio e/o la frequenza di somministrazione**; la dose di medicinale assunta dal paziente e con quale frequenza temporale
- la **via di somministrazione**;
- la **data di inizio e fine terapia**;
- **indicazione terapeutica** e/o il motivo per cui il farmaco è stato assunto.

Per i **vaccini** oltre al numero di lotto si richiede di specificare il **numero di dosi** (I, II III o di richiamo), **l'orario di insorgenza della reazione** ed il **sito di inoculo** del vaccino (**campo 9.X.1**).

Le informazioni del farmaco sospetto andranno riportate nell'apposita tabella mostrata di seguito:

DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA
9.A.1 Nel caso di vaccini specificare anche il numero di dosi e/o richiamo, l'ora e il sito della somministrazione:					

Informazioni aggiuntive sull'uso del farmaco (campo 9.x.2): la definizione di reazione avversa comprende anche le reazioni osservate per effetto una delle seguenti condizioni:

- **Abuso:** un *intenzionale* uso eccessivo del medicinale, sporadico o persistente, accompagnato da effetti dannosi fisici o psicologici;
- **Off-label:** situazione in cui il medicinale è usato *intenzionalmente* per finalità mediche non in accordo con le informazioni autorizzate del prodotto;
- **Uso improprio:** situazioni in cui il medicinale è usato *intenzionalmente* ed in modo inappropriato non in accordo con le condizioni di autorizzazione;
- **Sovradosaggio:** la somministrazione di una quantità di medicinale, assunta singolarmente o cumulativamente, superiore alla massima dose raccomandata secondo le informazioni autorizzate del prodotto;
- **Esposizione professionale:** si riferisce all'esposizione ad un medicinale come risultato di un impiego professionale;
- **Errore terapeutico:** un errore *non intenzionale* nel prescrivere, dispensare o somministrare un medicinale da parte di un operatore sanitario o dello stesso paziente. Nel caso di errore terapeutico specificare il tipo di errore nella sezione "Descrizione del caso e ulteriori informazioni".
- **Farmaco contraffatto:** medicinale la cui etichetta riporta informazioni ingannevoli sul contenuto e sull'origine del farmaco.
- **Farmaco assunto dal padre:** da selezionare in caso reazioni avverse manifestate nel feto o nascituro a seguito di un medicinale assunto dal padre durante il periodo gestazionale
- **Farmaco assunto dopo la data di scadenza**
- **Lotto testato conforme alle specifiche e Lotto testato e non conforme alle specifiche;** nel caso in cui siano stati effettuati degli accertamenti di qualità sul lotto di produzione del medicinale ed esso sia risultato conforme o meno alle specifiche di produzione.

9.D.2 INFORMAZIONI AGGIUNTIVE SULL'USO DEL FARMACO:

USO IMPROPRIO ABUSO OFF LABEL SOVRADOSAGGIO ESPOSIZIONE PROFESSIONALE ERRORE TERAPEUTICO
 FARMACO CONTRAFFATTO FARMACO ASSUNTO DAL PADRE FARMACO ASSUNTO OLTRE LA DATA DI SCADENZA
 LOTTO TESTATO E CONFORME ALLE SPECIFICHE LOTTO TESTATO E NON CONFORME ALLE SPECIFICHE

Azioni intraprese (campo 9.X.3):

In questo campo andrà specificato se l'assunzione del farmaco sia stata sospesa o meno. In caso il medicinale sia stato sospeso si richiede anche di specificare se, dopo un periodo di interruzione, il farmaco sia stato successivamente ripreso dal paziente (*rechallenge*) e se in questo caso la reazione avversa segnalata si sia ripresentata (*rechallenge positivo*) specificando i sintomi osservati. Nel caso in cui il medicinale sospetto non sia stato sospeso dal paziente è richiesto di selezionare una delle opzioni elencate nella scheda: dose aumentata; dose ridotta; dose non modificata; informazione non nota; non applicabile.

9.C.3 AZIONI INTRAPRESE:IL FARMACO È STATO SOSPESO? sì NO SE SÌ, IL FARMACO È STATO SUCCESSIVAMENTE RIPRESO (RECHALLENGE ESEGUITO)? sì NO SE SÌ, SONO RICOMPARSE LE REAZIONI DOPO LA RISOMMINISTRAZIONE? sì NO NON DISPONIBILE

SE SÌ, SPECIFICARE QUALI REAZIONI SONO RICOMPARSE:

SE NO, QUALI ALTRE AZIONI SONO STATE INTRAPRESE?

DOSE AUMENTATA DOSE RIDOTTA DOSE NON MODIFICATA INFORMAZIONE NON NOTA NON APPLICABILE **INFORMAZIONI SUI FARMACI CONCOMITANTI**

In questa sezione andrà riportata l'informazione circa eventuali farmaci concomitanti assunti dal paziente. Sono per definizione concomitanti tutti i farmaci assunti dal paziente al momento dell'insorgenza della reazione avversa non ritenuti responsabili della reazione stessa. La descrizione del farmaco concomitante deve essere effettuata compilando l'apposita tabella tenendo presente le indicazioni già fornite per il farmaco sospetto. Se si ritenesse utile riportare anche farmaci assunti in passato (anamnesi farmacologica remota), questa informazione può essere indicata nel **campo 6 "Descrizione del caso e ulteriori informazioni"**.

10.A DESCRIZIONE DEL FARMACO	LOTTO	DOSAGGIO/FREQUENZA	VIA DI SOMMINISTRAZIONE	DATA INIZIO TERAPIA/ DATA FINE TERAPIA	INDICAZIONE TERAPEUTICA

Uso concomitante di altri prodotti a base di piante officinali, integratori alimentari, ecc (campo 11): in questo campo andranno riportate le informazioni relative all'assunzione contemporanea di integratori alimentari, prodotti erboristici o altre tipologie di prodotti non classificabili come farmaci con autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) e quindi non inseribili nella sezione del farmaco sospetto.

Andrà specificato la denominazione e la composizione come riportata in etichetta, il dosaggio, frequenza di somministrazione e la durata della terapia.

11. USO CONCOMITANTE DI ALTRI PRODOTTI A BASE DI PIANTE OFFICINALI, INTEGRATORI ALIMENTARI, ECC. (Specificare):

--

DESCRIZIONE DEL CASO E ULTERIORI INFORMAZIONI

Descrizione del caso e ulteriori informazioni: il segnalatore può inserire una descrizione del caso, eventuali informazioni aggiuntive come ad esempio se il farmaco è stato utilizzato per un uso speciale (legge 648/96, uso compassionevole, etc) , eventuali stati particolari del paziente (come, ad esempio, l'allattamento), notizie relative al decorso clinico, farmaci utilizzati per curare la reazione avversa, l'esito delle terapie impiegate, una eventuale valutazione del nesso di causalità e informazioni addizionali rilevanti ai fini della valutazione del caso.

Andranno riportate inoltre, anche le informazioni sulla storia rilevante dei farmaci assunti dal paziente nel passato e sospesi prima dell'inizio del trattamento con il/i farmaco/i considerati sospetti o concomitanti.

Se la scheda di segnalazione è relativa ad una reazione avversa in un feto/neonato come risultato di farmaci assunti dalla madre durante la gravidanza è fortemente raccomandato di fornire in questo campo quante più informazioni possibili sulla madre, sul decorso della gravidanza e su ogni farmaco assunto o interrotto durante la gravidanza. Se il farmaco è stato assunto dal padre prima del concepimento, è richiesto di riportare le informazioni sia del padre che della madre.

DESCRIZIONE DEL CASO E ULTERIORI INFORMAZIONI

12. DESCRIZIONE DEL CASO E ULTERIORI INFORMAZIONI

In questa sezione è possibile inserire una breve descrizione del caso, eventuali stati particolari (come, ad esempio, l'allattamento), farmaci utilizzati per curare la reazione o qualsiasi ulteriore informazione rilevante per la reazione avversa

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE

In questa sezione andrà indicato se la reazione avversa è stata comunicata come:

- segnalazione spontanea
- segnalazione da studio

Per un maggiore chiarimento si specifica che per segnalazione spontanea di sospetta reazione avversa a medicinali ad uso umano, si intende, una "comunicazione non sollecitata che descrive una o più sospette reazioni avverse in un paziente che ha ricevuto uno o più farmaci al di fuori di uno studio o di un sistema di raccolta di dati organizzato.

Le reazioni avverse osservate nell'ambito di uno studio (osservazionale, da registri, da progetti di Farmacovigilanza attiva) o da usi speciali dei medicinali (uso compassionevole, legge 648/1996, uso terapeutico nominale) dovranno essere segnalate selezionando l'opzione "segnalazione da studio" e si dovrà specificare il tipo di studio tra:

- usi speciali (legge 648/96, uso compassionevole, uso terapeutico nominale);
- non interventistico (osservazionali)

Il segnalatore selezionando "da usi speciali" indica che il medicinale è stato usato ai sensi del DM 07 settembre 2017 (uso compassionevole), o ai sensi della legge 648/96 e successive modifiche, compresa la Legge 79 del 2014, o in caso di altri usi speciali come l'uso terapeutico nominale.

Il valore "non interventistico (osservazionali)" dovrà essere selezionato qualora si tratti invece di reazioni avverse provenienti da pazienti partecipanti a studi clinici non interventistici.

Relativamente alle segnalazioni di reazioni avverse provenienti da progetti di Farmacovigilanza attiva, il segnalatore dovrebbe classificare la segnalazione come "spontanea" quando non è prevista una raccolta sistematica dei dati (attraverso questionari, interviste) o la presenza di un monitor di FV dedicato alle attività di sensibilizzazione e supporto alla segnalazione (ad es compilazione della scheda).

Inoltre, dovranno essere considerate segnalazioni spontanee anche i casi di reazioni avverse, manifestate durante il corso dello studio e sospettate di essere correlate a farmaci ausiliari (diversi da quelli in studio) e nei quali la reazione non sia attribuibile ad una possibile interazione tra i farmaci ausiliari e quelli in studio.

Invece, in caso di reazioni avverse provenienti da progetti di Farmacovigilanza attiva che sono raccolte, durante il corso dello studio tramite un sistema organizzato di raccolta di dati (ad esempio questionari, interviste), il segnalatore dovrebbe classificare la "segnalazione da studio" e successivamente selezionare la voce "non interventistico".

In entrambi i casi, andrà inserito **il nome dello studio** nel campo specifico dedicato.

Infine, non dovrebbero essere segnalate reazioni avverse provenienti da studi osservazionali con disegno basato sull'uso secondario di dati precedentemente raccolti che prevedono ad esempio la revisione di cartelle cliniche (anche quando vengano effettuati follow-up sui dati presenti nelle cartelle cliniche) o l'analisi di cartelle cliniche elettroniche.

INFORMAZIONI SULLA SEGNALAZIONE E SUL SEGNALATORE

13. INDICARE SE LA REAZIONE SPONTANEA È STATA OSSERVATA NELL'AMBITO DI:

Segnalazione spontanea

Segnalazione da studio

Specificare il tipo di studio:

da usi speciali (uso compassionevole, legge 648/1996, uso terapeutico nominale)

non interventistico specificare il nome dello studio:

Qualifica del segnalatore:

il segnalatore dovrà selezionare uno dei valori disponibili corrispondente alla propria qualifica personale.

Dati del segnalatore: al segnalatore è richiesta l'indicazione dei propri dati (anche se i suoi dati sono trattati in modo confidenziale da Aifa) per la necessità di chiarimenti o informazioni aggiuntive.

La firma del segnalatore non è considerata vincolante per segnalare.

14. QUALIFICA DEL SEGNALATORE MEDICO <input type="checkbox"/> MEDICO OSPEDALIERO <input type="checkbox"/> MEDICO MEDICINA GENERALE <input type="checkbox"/> PEDIATRA LIBERA SCELTA <input type="checkbox"/> MEDICO DISTRETTO <input type="checkbox"/> FARMACISTA <input type="checkbox"/> INFERMIERE <input type="checkbox"/> ALTRO <input type="checkbox"/> Specificare:	15. DATI DEL SEGNALATORE <i>I dati del segnalatore sono trattati in modo confidenziale. Inserire almeno un recapito tra telefono e indirizzo email</i> NOME E COGNOME: INDIRIZZO: TELEFONO/FAX: E-MAIL: REGIONE: ASL/AZIENDA OSPEDALIERA: DATA DI COMPILAZIONE: FIRMA
---	---