Guida pratica

GIOVANNI B. D'ERRICO

I farmaci e la loro somministrazione nelle CURE PALLIATIVE

edicare
PUBLISHING

Plate XIII-Papaver somniferum (Opium Poppy) (Fron Jackson)
Exsperimental Pharmcology and Materia Medica

I farmaci e le vie di somministrazione nelle CURE PALLIATIVE

Guida pratica

A cura di
Giovanni Battista D'Errico

PUBLISHING

Papaver somniferum (Opium Poppy).
Jackson: Exsperimental Pharmcology
and Materia Medica

© Copyright 2015 by
Edicare srl Bari
Printed in Italy
0Prima edizione 2015

Realizzazione editoriale
Edicare srl
info@edicare.it
www.edicare.it

Immagine di copertina
Papaver somniferum (Opium Poppy).

Progetto grafico.
Impaginazione e grafica
Edicare srl
Stampa web service
Via ASI Incoronata 684+300
71122 Foggia - Italy

Tutti i diritti sono riservati in tutti i paesi.
Nessuna parte del presente volume puo essere riprodotta, tradotta
o adattata con alcun mezzo senza il consenso scritto dell' Editore.

Prefazione

Ho accettato subito e con piacere di scrivere la prefazione di questa pubblicazione, scritta con competenza e professionalità dal Dott. G.B. D'Errico, un po' per l'affetto e la stima che mi legano a lui, un po' perché lusingato nella vanità che, come afferma il Manzoni, cresce con l'andar degli anni.
La chiarezza e la semplicità con le quali sono svolti i vari capitoli e d'altra parte la sistematicità della trattazione, fanno di questo volume un utile strumento di consultazione per uniformare conoscenze e approcci terapeutici e favorire la scelta migliore per il paziente terminale, nonché implementare la cultura delle cure palliative nei medici che si trovano ad operare in tali contesti. Soprattutto i medici di medicina generale che svolgono un importante ruolo di collaborazione con le strutture ospedaliere, gli hospice e i servizi di cure palliative territoriali per garantire una reale continuità assistenziale e terapeutica.
Questo libro potrebbe essere letto come una riflessione a tutto campo sull'impegno terapeutico, sulla lotta che un medico innamorato del suo mestiere deve sostenere quotidianamente contro i miti, i risentimenti e le paure che accompagnano il malato terminale e la sua famiglia.
Con molta fluidità si va dalla legge 38/2010, all'appropriatezza prescrittiva e ai farmaci off-label, per passare poi alle vie di somministrazione e alle schede farmacologiche. Insomma un testo completo, pratico ed utile che l'autore riesce bene ad esprimere.

Michele Totaro
Direttore Hospice "Don Uva " Foggia

Presentazione

Somministrare o prescrivere farmaci per migliorare la qualità di vita dei pazienti oncologici, rappresenta uno dei compiti più importanti con cui l'operatore sanitario, che si occupa di cure palliative, deve cimentarsi.

Per poter utilizzare tali farmaci in modo appropriato è importante conoscerne le indicazioni, gli effetti collaterali, la cinetica, nonché le modalità prescrittive.

Questa pubblicazione vuole essere una guida da utilizzare nel percorso delle cure palliative e rappresentare uno strumento per il governo clinico del farmaco proponendo una selezione delle risorse terapeutiche sulla base delle evidenze scientifiche disponibili in termini di efficacia, profilo di rischio e sostenibilità economica.

Costituisce, inoltre, uno strumento per gli operatori sanitari per la gestione e l'ottimizzazione della prescrizione farmaceutica , contenendo una lista ragionata di farmaci scelti, non solo sulla base delle prove di efficacia, ma privilegiando, quando possibile, quelli che dispongono di studi di confronto che ne hanno dimostrato la superiorità nell'ambito della classe omogenea di appartenenza.

L'autore ringrazia il dottor Leonida Iannantuoni per aver visionato e condiviso l'idea di pubblicare un elaborato specifico per i medici e operatori sanitari che si dedicano alle cure palliative.

INDICE

Prefazione pag. 4
Presentazione pag. 7

Capitolo 1

1.0 Le cure palliative e di fine vita pag.11
1.1 La legge sulle cure palliative e terapia del dolore pag. 12
1.2 Disposizione per garantire l'accesso alle cure palliative
e alla terapia del dolore pag.14

Capitolo 2

2.0 Appropriatezza prescrittiva e farmaci off-label pag. 27
2.1 Appropriatezza pag.27
2.2 Farmaci off-label pag. 27
2.3 Attività legislativa pag. 29
2.4 Note Aifa pag. 30

Capitolo 3

3.0 Vie di somministrazione dei farmaci pag. 36
3.1 Via orale pag. 37
3.2 Via sublinguale e buccale pag. 37
3.3 Via rettale pag. 37
3.4 Via trans dermico pag. 37
3.5 Via endovenosa pag. 38
3.6 Via Spinale pag. 41
3.7 Via sottocutanea pag. 44
3.8 Gestione della via di somministrazione pag. 47
3.9 Farmaci somministrabili per via sottocutanea pag. 49
3.10 Ruolo del medico e dell'infermiere a domicilio pag. 51

Capitolo 4

4.0 Modalità di prescrizione dei farmaci pag.52
4.1 Prontuario Farmaceutico Nazionale pag. 52
4.2 Prescrizione dei farmaci per indicazioni diverse
da quelle autorizzate pag. 54

Capitolo 5

5.0 Farmaci utilizzati nelle cure palliative pag. 56
5.1 Schede farmacologiche pag. 55

Note sul farmaco pag. 81
Legenda pag. 83
Bibliografia pag. 86
Tabelle di equivalenza pag.92
Guida alla compilazione per l'operatore sanitario (ADR) pag. 95
Guida per il cittadino (ADR) pag. 95
Glossario Farmacologico pag. 97
Note sugli stupefacenti pag 98

CAPITOLO 1

1. Le cure palliative e di fine vita

Secondo l'ultimo rapporto delle Nazioni Unite, attualmente solo una persona su dieci riceve l'assistenza medica di cui necessita per alleviare il dolore, i sintomi e lo stress dovuto a gravi malattie. Questo è molto più evidente nei pazienti che, per malattie inguaribili, si trovano nell'ultima fase della propria vita cioè quando vengono a trovarsi nella fase palliativa.
"Tali cure, definite palliative, non sono mirate al semplice sollievo del dolore, sintomo spesso dominante e invalidante che peggiora la qualità di vita, ma rappresentano la possibilità di affrontare la sofferenza fisica, psicosociale ed emotiva dei pazienti con gravi malattie in stato avanzato, e di sostenere i familiari che forniscono assistenza alla persona cara," (WHO).

Le cure palliative sono un approccio terapeutico che migliora la qualità della vita dei malati e delle famiglie attraverso la prevenzione e il sollievo dalla sofferenza, per mezzo dell'identificazione precoce, della approfondita valutazione e del trattamento del dolore e di altri problemi, fisici, psicosociali e spirituali.
E' importante distinguere il paziente in cure palliative dal paziente terminale che è definito tale quando ha esaurito la possibilità di eseguire terapie (RT e CT) a scopo terapeutico, ha una prognosi inferiore a 6 mesi e ha un Performance Status alterato (indice di Karnofsky uguale < a 50).

Il Consiglio d'Europa ha stabilito che: "L'obbligo al rispetto ed alla tutela della dignità di un malato terminale o di un morente deriva dall'inviolabilità della dignità umana lungo tutto l'arco della vita. Questo rispetto e questa tutela trovano espressione nell'offerta di un ambiente adatto, che consenta all'essere umano di morire con dignità." "Le cure palliative sono la risposta che la medicina può dare quando non è possibile guarire.

Il controllo del dolore, degli altri sintomi e dei problemi psicologici, sociali e spirituale hanno lo scopo di migliorare il più possibile la qualità di vita sia per i pazienti che per le loro famiglie.

1.1 Legge sulle cure palliative e terapia del dolore

Il dolore di origine neoplastica rappresenta un problema di salute pubblica a livello mondiale. Esso, infatti, e il sintomo piu' frequente, quasi costante, di ogni tipo di malattia neoplastica. Per questo il trattamento del dolore oncologico deve necessariamente entrare nel bagaglio culturale e professionale del personale medico e infermieristico che si trova ad operare in ospedale o sul territorio.

La nuova legge segna una svolta nella cure dei malati oncologici. L'aver garantito le cure palliative come livelli essenziali di assistenza (LEA) rappresenta una vittoria per tutti i cittadini di ogni ceto sociale e di ogni parte d'Italia.
I punti più importanti sono: il bisogno di salute, l'equità di accesso, l'uniformità delle prestazioni su tutto il territorio nazionale, la qualità delle cure e la loro appropriatezza.
L'approvazione di questa legge sancisce il diritto di ogni persona alla libertà di scegliere il luogo in cui concludere la propria vita, sia esso la propria casa, l' hospice, l' ospedale o casa di riposo, nonchè il diritto di avere una continuità di cura, assicurata dalla presenza qualificata di professionisti in grado di dare risposte tempestive ed adeguate.

Novità della normativa

1. **Costituzione di una rete di cure palliative**

Le strutture che erogano le cure palliative dovranno assicurare un "programma di cura individuale per il malato e la sua famiglia tutelando la dignità del paziente senza alcuna discriminazione". Oltre alla rete per le cure palliative e prevista la rete per la terapia del dolore e ambedue saranno uniformate su tutto il territorio nazionale, inoltre, sono previste linee guida per promuovere e coordinare gli interventi.

2. **Campagna di sensibilizzazione e comunicazione**

Con finalità informative per i cittadini circa la possibilità di ricorrere all'assistenza prevista nonché la possibilità di essere curati per il dolore cronico.

3. **Formazione del personale sanitario**

Il Ministero della Salute dovrà istituire un percorso formativo per preparare il personale adibito alla cura di queste persone. Saranno definiti specifici percorsi universitari e l'istituzione di master.

4. **Monitoraggio dell'applicazione della legge**

In questo modo si garantirà lo sviluppo di quanto previsto dal decreto legislativo e le prestazioni erogate;
Legge sulle cure palliative e terapia del dolore 477.

5. **Semplificazione della prescrizione degli oppiacei**

La prescrizione potrà avvenire su ricettario del SSN senza utilizzare il ricettario Ministeriale per gli stupefacenti e sarà compito del farmacista conservare copia o fotocopia della ricetta.
L'unico farmaco soggetto a prescrizione con il ricettario speciale è la morfina in fiale.
I cannabinoidi, importanti per alcune malattie come la SLA, vengono inseriti nell'elenco dei farmaci concedibili.

6. **Monitoraggio della rilevazione del dolore**

Diventa un obbligo rilevare il dolore nei pazienti ricoverati, indipendentemente dalla patologia causa del ricovero. Le osservazioni dovranno essere annotate in cartella clinica.
Allo stesso modo si rende obbligatoria la valutazione del dolore nell'assistenza a domicilio.

7. Istituzione di fondi specifici

Sono stanziate somme per il raggiungimento degli obiettivi prefissati di cure palliative e terapia del dolore. Gli inadempienti non potranno accedere per l'anno successivo ai finanziamenti sanitari nazionali.

Questa legge definisce chiaramente che l'assistenza al malato terminale e/o con dolore cronico, non può prescindere da un approccio multidisciplinare improntato sulla qualità delle cure e che l'obiettivo della qualità di vita per malati e le loro famiglie non può essere ottenuto se non si istituisce una rete multidisciplinare e un percorso di cure con la presa in carico globale del paziente.

1.2 Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore

Art. 1.

Finalità

1. La presente legge tutela il diritto del cittadino ad accedere alle cure palliative e alla terapia del dolore.

2. È tutelato e garantito, in particolare, l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore da parte del malato, come definito dall'articolo 2, comma 1, lettera *c),* nell'ambito dei livelli essenziali di assistenza di cui al decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 29 novembre 2001, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 33 dell'8 febbraio 2002, al fine di assicurare il rispetto della dignità e dell'autonomia della persona umana, il bisogno di salute, l'equità nell'accesso all'assistenza, la qualità delle cure e la loro appropriatezza riguardo alle specifiche esigenze, ai sensi dell'articolo 1, comma 2, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni.

3. Per i fini di cui ai commi 1 e 2, le strutture sanitarie che erogano cure palliative e terapia del dolore assicurano un programma di cura individuale per il malato e per la sua famiglia, nel rispetto dei seguenti principi fondamentali:

a) tutela della dignità e dell'autonomia del malato, senza alcuna discriminazione;

b) tutela e promozione della qualità della vita fino al suo termine;

c) adeguato sostegno sanitario e socio-assistenziale della persona malata e della famiglia.

Art. 2.

Definizioni

1. Ai fini della presente legge si intende per:

a) «cure palliative»: l'insieme degli interventi terapeutici, diagnostici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti la cui malattia di base, caratterizzata da un'inarrestabile evoluzione e da una prognosi infausta, non risponde più a trattamenti specifici;

b) «terapia del dolore»: l'insieme di interventi diagnostici e terapeutici volti a individuare e applicare alle forme morbose croniche, idonee e appropriate terapie farmacologiche, chirurgiche, strumentali, psicologiche e riabilitative, tra loro variamente integrate, allo scopo di elaborare idonei percorsi diagnostico-terapeutici per la soppressione e il controllo del dolore;

c) «malato»: la persona affetta da una patologia ad andamento cronico ed evolutivo, per la quale non esistono terapie o, se esse esistono, sono inadeguate o sono risultate inefficaci ai fini della stabilizzazione della malattia o di un prolungamento significativo della vita, nonché la persona affetta da una patologia dolorosa cronica da moderata a severa;

d) «reti»: la rete nazionale per le cure palliative e la rete nazionale per la terapia del dolore, volte a garantire la continuità assistenziale del malato dalla struttura ospedaliera al suo domicilio e costituite dall'insieme delle strutture sanitarie, ospedaliere, territoriali, assistenziali, dalle figure professionali e dagli interventi diagnostici e terapeutici disponibili nelle regioni e nelle province autonome, dedicati all'erogazione delle cure palliative, al controllo del dolore in tutte le fasi della malattia, con particolare riferimento alle fasi avanzate e terminali della stessa, e al supporto dei malati e dei loro familiari;

e) «assistenza residenziale»: l'insieme degli interventi sanitari, socio-sanitari e assistenziali nelle cure palliative erogati, ininterrottamente, da *équipe* multidisciplinari presso una struttura, denominata «*hospice*»;

f) «assistenza domiciliare»: l'insieme degli interventi sanitari, socio-sanitari e assistenziali che garantiscono l'erogazione di cure palliative e di terapia del dolore al domicilio della persona malata, per ciò che riguarda sia gli interventi di base, coordinati dal medico di medicina generale, sia quelli delle *équipe* specialistiche di cure palliative, di cui il medico di medicina

generale è in ogni caso parte integrante, garantendo una continuità assistenziale ininterrotta;
g) «*day hospice*»: l'articolazione organizzativa degli *hospice* che eroga prestazioni diagnostico-terapeutiche e assistenziali a ciclo diurno non eseguibili a domicilio;
h) «assistenza specialistica di terapia del dolore»: l'insieme degli interventi sanitari e assistenziali di terapia del dolore erogati in regime ambulatoriale, di *day hospital* e di ricovero ordinario e sul territorio da *équipe* specialistiche.

Art. 3.

Competenze del Ministero della salute e della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano
1. Le cure palliative e la terapia del dolore costituiscono obiettivi prioritari del Piano Sanitario Nazionale ai sensi dell'articolo 1, commi 34 e 34-*bis,* della legge 23 dicembre 1996, n. 662, e successive modificazioni.
2. Nel rispetto delle disposizioni sul riparto delle competenze in materia tra Stato e regione, il Ministero della Salute, di concerto con il Ministero dell'economia e delle finanze, definisce le linee guida per la promozione,lo sviluppo e il coordinamento degli interventi regionali negli ambiti individuati dalla presente legge, previo parere del Consiglio superiore di sanità, tenuto conto anche dell'accordo tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano in materia di cure palliative pediatriche sottoscritto il 27 giugno 2007 e del documento tecnico sulle cure palliative pediatriche approvato il 20 marzo 2008 in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano.
3. L'attuazione dei principi della presente legge in conformità alle linee guida definite ai sensi del comma 2 costituisce adempimento regionale ai fini dell'accesso al finanziamento integrativo del Servizio sanitario nazionale a carico dello Stato.
4. Il Comitato paritetico permanente per la verifica dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 9 dell'intesa sottoscritta il 23 marzo 2005 tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, pubblicata nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 105 del 7 maggio 2005, valuta annualmente lo stato di attuazione della presente legge, con

particolare riguardo all'appropriatezza e all'efficienza dell'utilizzo delle risorse e alla verifica della congruità tra le prestazioni da erogare e le risorse messe a disposizione.

Art. 4.

Campagne di informazione

1. Il Ministero della salute, d'intesa con le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, promuove nel triennio 2010-2012 la realizzazione di campagne istituzionali di comunicazione destinate a informare i cittadini sulle modalità e sui criteri di accesso alle prestazioni e ai programmi di assistenza in materia di cure palliative e di terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative, anche attraverso il coinvolgimento e la collaborazione dei medici di medicina generale e dei pediatri di libera scelta, delle farmacie pubbliche e private nonché delle organizzazioni private senza scopo di lucro,
impegnate nella tutela dei diritti in ambito sanitario ovvero operanti sul territorio nella lotta contro il dolore e nell'assistenza nel settore delle cure palliative.

2. Le campagne di cui al comma 1 promuovono e diffondono nell'opinione pubblica la consapevolezza della rilevanza delle cure palliative, anche delle cure palliative pediatriche, e della terapia del dolore, al fine di promuovere la cultura della lotta contro il dolore e il superamento del pregiudizio relativo all'utilizzazione dei farmaci per il trattamento del dolore, illustrandone il fondamentale contributo alla tutela della dignità della persona umana e al supporto per i malati e per i loro familiari.

3. Per la realizzazione delle campagne di cui al presente articolo è autorizzata la spesa di 50.000 euro per l'anno 2010 e di 150.000 euro per ciascuno degli anni 2011 e 2012.

Art. 5.

Reti nazionali per le cure palliative e per la terapia del dolore

1. Al fine di consentire il costante adeguamento delle strutture e delle prestazioni sanitarie alle esigenze del malato in conformità agli obiettivi del Piano sanitario nazionale e comunque garantendo i livelli essenziali di assistenza di cui all'articolo 1, comma 2, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, il Ministero della salute attiva una

specifica rilevazione sui presidi ospedalieri e territoriali e sulle prestazioni assicurati in ciascuna regione dalle strutture del Servizio sanitario nazionale nel campo delle cure palliative e della terapia del dolore, al fine di promuovere l'attivazione e l'integrazione delle due reti a livello regionale e nazionale e la loro uniformità su tutto il territorio nazionale.

2. Con accordo stipulato entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, su proposta del Ministro della salute, sono individuate le figure professionali con specifiche competenze ed esperienza nel campo delle cure palliative e della terapia del dolore, anche per l'età pediatrica, con particolare riferimento ai medici di medicina generale e ai medici specialisti in anestesia e rianimazione, geriatria, neurologia, oncologia, radioterapia, pediatria, ai medici con esperienza almeno triennale nel campo delle cure palliative e della terapia del dolore, agli infermieri, agli psicologi e agli assistenti sociali nonché alle altre figure professionali ritenute essenziali. Con il medesimo accordo sono altresì individuate le tipologie di strutture nelle quali le due reti si articolano a livello regionale, nonché le modalità per assicurare il coordinamento delle due reti a livello nazionale e regionale.

3. Entro tre mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge, su proposta del Ministro della salute, in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, mediante intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, sono definiti i requisiti minimi e le modalità organizzative necessari per l'accreditamento delle strutture di assistenza ai malati in fase terminale e delle unità di cure palliative e della terapia del dolore domiciliari presenti in ciascuna regione, al fine di definire la rete per le cure palliative e la rete per la terapia del dolore, con particolare riferimento ad adeguati *standard* strutturali qualitativi e quantitativi, ad una pianta organica adeguata alle necessità di cura della popolazione residente e ad una disponibilità adeguata di figure professionali con specifiche competenze ed esperienza nel campo delle cure palliative e della terapia del dolore, anche con riguardo al supporto alle famiglie. Per le cure palliative e la terapia del dolore in età pediatrica, l'intesa di cui al precedente periodo tiene conto dei requisiti di cui all'accordo tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano sottoscritto il 27 giugno 2007 in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano e del documento tecnico approvato il 20 marzo 2008.

4. L'intesa di cui al comma 3 prevede, tra le modalità organizzative necessarie per l'accreditamento come struttura appartenente alle due reti, quelle volte a consentire l'integrazione tra le strutture di assistenza residenziale e le unità operative di assistenza domiciliare. La medesima intesa provvede a definire un sistema tariffario di riferimento per le attività erogate dalla rete delle cure palliative e dalla rete della terapia del dolore per permettere il superamento delle difformità attualmente presenti a livello interregionale e per garantire una omogenea erogazione dei livelli essenziali di assistenza.
5. All'attuazione del presente articolo si provvede, ai sensi dell'articolo 12, comma 2, nei limiti delle risorse umane, strumentali e finanziarie disponibili a legislazione vigente e, comunque, senza nuovi o maggiori oneri per la finanza pubblica.

Art. 6.

Progetto «Ospedale-Territorio senza dolore»
1. Al fine di rafforzare l'attività svolta dai Comitati «Ospedale senza dolore» istituiti in attuazione del progetto «Ospedale senza dolore» di cui all'accordo tra il Ministro della sanità, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, in data 24 maggio 2001, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 149 del 29 giugno 2001, che assume la denominazione di progetto «Ospedale-Territorio senza dolore», è autorizzata la spesa di 1.450.000 euro per l'anno 2010 e di 1.000.000 di euro per l'anno 2011.
2. Con accordo stipulato in sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, le risorse di cui al comma 1 sono ripartite e destinate a iniziative, anche di carattere formativo e sperimentale, volte a sviluppare il coordinamento delle azioni di cura del dolore favorendone l'integrazione a livello territoriale.
3. Con l'accordo di cui al comma 2 sono altresì stabiliti modalità e indicatori per la verifica dello stato di attuazione a livello regionale del progetto di cui al comma 1.

Art. 7.

Obbligo di riportare la rilevazione del dolore all'interno della cartella clinica

1. All'interno della cartella clinica, nelle sezioni medica ed infermieristica, in uso presso tutte le strutture sanitarie, devono essere riportati le caratteristiche del dolore rilevato e della sua evoluzione nel corso del ricovero, nonché la tecnica antalgica e i farmaci utilizzati, i relativi dosaggi e il risultato antalgico conseguito.
2. In ottemperanza alle linee guida del progetto «Ospedale senza dolore», previste dall'accordo tra il Ministro della sanità, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, in data 24 maggio 2001, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 149 del 29 giugno 2001, le strutture sanitarie hanno facoltà di scegliere gli strumenti più adeguati, tra quelli validati, per la valutazione e la rilevazione del dolore da riportare all'interno della cartella clinica ai sensi del comma 1.

Art. 8.

Formazione e aggiornamento del personale medico e sanitario in materia di cure palliative e di terapia del dolore
1. Entro sei mesi dalla data di entrata in vigore della presente legge il Ministro dell'istruzione, dell'università e della ricerca, di concerto con il Ministro della salute, ai sensi dell'articolo 17, comma 95, della legge 15 maggio 1997, n. 127, e successive modificazioni, individua con uno o più decreti i criteri generali per la disciplina degli ordinamenti didattici di specifici percorsi formativi in materia di cure palliative e di terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative. Con i medesimi decreti sono individuati i criteri per l'istituzione di *master* in cure palliative e nella terapia del dolore.
2. In sede di attuazione dei programmi obbligatori di formazione continua in medicina di cui all'articolo 16-*bis* del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502, e successive modificazioni, la Commissione nazionale per la formazione continua, costituita ai sensi dell'articolo 2, comma 357, della legge 24 dicembre 2007, n. 244, prevede che l'aggiornamento periodico del personale medico, sanitario e socio-sanitario, impegnato nella terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative e nell'assistenza nel settore delle cure palliative, e in particolare di medici ospedalieri, medici specialisti ambulatoriali territoriali, medici di medicina generale e di continuità assistenziale e pediatri di libera scelta, si realizzi

attraverso il conseguimento di crediti formativi su percorsi assistenziali multidisciplinari e multiprofessionali.
3. L'accordo di cui all'articolo 5, comma 2, individua i contenuti dei percorsi formativi obbligatori ai sensi della normativa vigente ai fini dello svolgimento di attività professionale nelle strutture sanitarie pubbliche e private e nelle organizzazioni senza scopo di lucro operanti nell'ambito delle due reti per le cure palliative e per la terapia del dolore, ivi inclusi i periodi di tirocinio obbligatorio presso le strutture delle due reti.
4. In sede di Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, su proposta del Ministro della salute, mediante intesa ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, sentite le principali società scientifiche e organizzazioni senza scopo di lucro operanti nel settore delle cure palliative e della terapia del dolore, sono definiti percorsi formativi omogenei su tutto il territorio nazionale per i volontari che operano nell'ambito delle due reti.

Art. 9.

Monitoraggio ministeriale per le cure palliative e per la terapia del dolore
1. Presso il Ministero della salute è attivato, eventualmente anche attraverso l'istituzione di una commissione nazionale, avvalendosi delle risorse umane disponibili a legislazione vigente, il monitoraggio per le cure palliative e per la terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative. Le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano forniscono tutte le informazioni e i dati utili all'attività del Ministero e possono accedere al complesso dei dati e delle informazioni in possesso *Legge sulle cure palliative e terapia del dolore* 481 del Ministero. Il Ministero, alla cui attività collaborano l'Agenzia nazionale per i servizi sanitari regionali, la Commissione nazionale per la formazione continua, l'Agenzia italiana del farmaco e l'Istituto superiore di sanità, fornisce anche alle regioni elementi per la valutazione dell'andamento della prescrizione dei farmaci utilizzati per la terapia del dolore, del livello di attuazione delle linee guida di cui all'articolo 3, comma 2, nonché dello stato di realizzazione e di sviluppo delle due reti su tutto il territorio nazionale, con particolare riferimento alle disomogeneità territoriali e all'erogazione delle cure palliative in età neonatale, pediatrica e adolescenziale. Il Ministero provvede a monitorare, in particolare:

a) i dati relativi alla prescrizione e all'utilizzazione di farmaci nella terapia del dolore, e in particolare dei farmaci analgesici oppiacei;
b) lo sviluppo delle due reti, con particolare riferimento alla verifica del rispetto degli indicatori e dei criteri nazionali previsti dalla normativa vigente;
c) lo stato di avanzamento delle due reti, anche con riferimento al livello di integrazione delle strutture che ne fanno parte;
d) le prestazioni erogate e gli esiti delle stesse, anche attraverso l'analisi qualitativa e quantitativa dell'attività delle strutture delle due reti;
e) le attività di formazione a livello nazionale e regionale;
f) le campagne di informazione a livello nazionale e regionale;
g) le attività di ricerca;
h) gli aspetti economici relativi alla realizzazione e allo sviluppo delle due reti.
2. Entro il 31 dicembre di ciascun anno, il Ministero della salute redige un rapporto, finalizzato a rilevare l'andamento delle prescrizioni di farmaci per la terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative, con particolare riferimento ai farmaci analgesici oppiacei, a monitorare lo stato di avanzamento delle due reti su tutto il territorio nazionale e il livello di omogeneità e di adeguatezza delle stesse, formulando proposte per la risoluzione dei problemi e delle criticità eventualmente rilevati,
anche al fine di garantire livelli omogenei di trattamento del dolore su tutto il territorio nazionale.
3. Nei limiti delle risorse disponibili a legislazione vigente e senza nuovi o maggiori oneri per la finanza
pubblica, il Ministero della salute può avvalersi di figure professionali del Servizio sanitario nazionale con dimostrate competenze specifiche e, anche tramite apposite convenzioni, della collaborazione di istituti di ricerca, società scientifiche e organizzazioni senza scopo di lucro operanti nei settori delle cure palliative e della terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative.
4. Per le spese di funzionamento di tale attività, fatto salvo quanto previsto dal comma 3, è autorizzata la spesa di 150.000 euro annui a decorrere dall'anno 2010.senza scopo di lucro operanti nei settori delle cure palliative e della terapia del dolore connesso alle malattie neoplastiche e a patologie croniche e degenerative.

5. Per le spese di funzionamento di tale attività, fatto salvo quanto previsto dal comma 3, è autorizzata la spesa di 150.000 euro annui a decorrere dall'anno 2010.

Art. 10.

Semplificazione delle procedure di accesso ai medicinali impiegati nella terapia del dolore

1. Al testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura
e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, e successive modificazioni, sono apportate le seguenti modificazioni:

a) all'articolo 14, comma 1, lettera *e)*, dopo il numero 3) è aggiunto il seguente: «3-*bis*) in considerazione delle
prioritarie esigenze terapeutiche nei confronti del dolore severo, composti medicinali utilizzati in terapia del dolore elencati nell'allegato III-*bis*, limitatamente alle forme farmaceutiche diverse da quella parenterale»;

b) nel titolo II, dopo l'articolo 25 è aggiunto il seguente: «Art. 25-*bis. - (Distruzione delle sostanze e delle composizioni in possesso dei soggetti di cui all'articolo 17 e delle farmacie) – 1.* Le sostanze e le composizioni scadute o deteriorate non utilizzabili farmacologicamente, limitatamente a quelle soggette all'obbligo di registrazione, in possesso dei soggetti autorizzati ai sensi dell'articolo 17, sono distrutte previa autorizzazione del Ministero della salute.

2. La distruzione delle sostanze e composizioni di cui al comma 1 in possesso delle farmacie è effettuata dall'azienda sanitaria locale ovvero da un'azienda autorizzata allo smaltimento dei rifiuti sanitari. Delle operazioni di distruzione di cui al presente comma è redatto apposito verbale e, nel caso in cui la distruzione avvenga per il tramite di un'azienda autorizzata allo smaltimento dei rifiuti sanitari, il farmacista trasmette all'azienda sanitaria locale il relativo verbale. Gli oneri di trasporto, distruzione e gli altri eventuali oneri connessi sono a carico delle farmacie richiedenti la distruzione.

3. Le Forze di polizia assicurano, nell'ambito delle risorse umane, finanziarie e strumentali disponibili a legislazione vigente, adeguata assistenza alle operazioni di distruzione di cui al presente articolo»;

c) all'articolo 38, il primo e il secondo periodo del comma 1 sono sostituiti dal seguente: «La vendita o cessione, a qualsiasi titolo, anche gratuito, delle sostanze e dei medicinali compresi nelle tabelle I e II, sezioni A, B e C, di cui all'articolo 14 è fatta alle persone autorizzate ai sensi del presente testo unico in base a richiesta
scritta da staccarsi da apposito bollettario "buoni acquisto" conforme al modello predisposto dal Ministero della salute»;
d) all'articolo 41, comma 1-*bis*, le parole: «di pazienti affetti da dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa» sono sostituite dalle seguenti: «di malati che hanno accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore secondo le vigenti disposizioni»;
e) all'articolo 43, dopo il comma 4 è inserito il seguente: «*4*-bis. Per la prescrizione,nell'ambito del Servizio sanitario nazionale, di farmaci previsti dall'allegato III-*bis* per il trattamento di pazienti affetti da dolore severo, in luogo del ricettario di cui al comma 1, contenente le ricette a ricalco di cui al comma 4, può essere utilizzato il ricettario del Servizio Sanitario Nazionale, disciplinato dal decreto del Ministro dell'economia e delle finanze del 17marzo 2008, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 86 dell'11 aprile 2008. Il Ministro della salute, sentiti il Consiglio superiore di sanità e la Presidenza del Consiglio dei ministri - Dipartimento per le politiche antidroga, può, con proprio decreto, aggiornare l'elenco dei farmaci di cui all'allegato III-*bis*»;
f) all'articolo 43, commi 7 e 8, le parole: «di pazienti affetti da dolore severo in corso di patologia neoplastica o degenerativa» sono sostituite dalle seguenti: «di malati che hanno accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore secondo le vigenti disposizioni»;
g) all'articolo 45, comma 1, le parole: «che si accerta dell'identità dell'acquirente e prende nota degli estremi di un documento di riconoscimento da trascrivere sulla ricetta» sono sostituite dalle seguenti: «che annota sulla ricetta il nome, il cognome e gli estremi di un documento di riconoscimento dell'acquirente»;
h) all'articolo 45, comma 2, le parole: «sulle ricette previste dal comma 1» sono sostituite dalle seguenti: «sulle ricette previste dai commi 1 e 4-*bis*»;
i) all'articolo 45, dopo il comma 3 è inserito il seguente: «*3*-bis. Il farmacista spedisce comunque le ricette che prescrivano un quantitativo che, in relazione alla posologia indicata, superi teoricamente il limite massimo di terapia di trenta giorni, ove l'eccedenza sia dovuta al numero di unità posologiche contenute nelle confezioni in commercio. In caso di ricette che prescrivano una cura di durata superiore a trenta giorni, il farmacista

consegna un numero di confezioni sufficiente a coprire trenta giorni di terapia, in relazione alla posologia indicata, dandone comunicazione al medico prescrittore»;
l) all'articolo 45, dopo il comma 6 è inserito il seguente: «*6*-bis. All'atto della dispensazione dei medicinali inseriti nella sezione D della tabella II, successivamente alla data del 15 giugno 2009, limitatamente alle ricette diverse da quella di cui al decreto del Ministro della salute 10 marzo 2006, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 76 del 31 marzo 2006, o da quella del Servizio sanitario nazionale, disciplinata dal decreto del Ministro dell'economia e delle finanze 17 marzo 2008, pubblicato nel supplemento ordinario alla *Gazzetta Ufficiale* n. 86 dell'11 aprile 2008, il farmacista deve annotare sulla ricetta il nome, il cognome e gli estremi di un documento di riconoscimento dell'acquirente. Il farmacista conserva per due anni, a partire dal giorno dell'ultima registrazione, copia o fotocopia della ricetta ai fini della dimostrazione della liceità del possesso dei farmaci consegnati dallo stesso farmacista al paziente o alla persona che li ritira»;
m) all'articolo 45, dopo il comma 10 è aggiunto il seguente: «*10*-bis. Su richiesta del cliente e in caso di ricette che prescrivono più confezioni, il farmacista, previa specifica annotazione sulla ricetta, può spedirla in via definitiva consegnando un numero di confezioni inferiore a quello prescritto, dandone comunicazione al medico prescrittore, ovvero può consegnare, in modo frazionato, le confezioni, purché entro il termine di validità della ricetta e previa annotazione del numero di confezioni volta per volta consegnato»;
n) all'articolo 60:
al comma 1, sono aggiunti, in fine, i seguenti periodi: «Lo 1. stesso termine è ridotto a due anni per le farmacie aperte al pubblico e per le farmacie ospedaliere. I direttori sanitari e i titolari di gabinetto di cui all'articolo 42, comma 1, conservano il registro di cui al prese nte comma per due anni dal giorno dell'ultima registrazione»;
2. il comma 2 è sostituito dal seguente: «*2.* I responsabili delle farmacie aperte al pubblico e delle farmacie ospedaliere nonché delle aziende autorizzate al commercio all'ingrosso riportano sul registro il movimento dei medicinali di cui alla tabella II, sezioni A, B e C, secondo le modalità indicate al comma 1 e nel termine di quarantotto ore dalla dispensazione»;
3. al comma 4, dopo le parole: «Ministero della salute» sono aggiunte le seguenti: «e possono essere composti da un numero di pagine adeguato alla quantità di stupefacenti normalmente detenuti e movimentati»:

o) all'articolo 62, comma 1, le parole: «sezioni A e C,» sono sostituite dalle seguenti: «sezioni A, B e C,»;
p) all'articolo 63:
1. al comma 1, è aggiunto, in fine, il seguente periodo: Tale registro è conservato per dieci anni a far data dall'ultima registrazione.

CAPITOLO 2

2.0 Appropriatezza prescrittiva e Farmaci Off-label

2.1 Appropriatezza

L'idea di appropriatezza in sanità è nata da un editoriale del British Medical Journal (1994; 308: 218-19) dal titolo "Appropriateness: the next frontier", che la voleva proporre per orientare le scelte di amministratori e clinici. Da allora, in poco tempo, è divenuta un specie di parola d'ordine per gli amministratori che volevano risolvere la crescente crisi finanziaria della sanità.
Secondo l'OMS un trattamento è appropriato se il beneficio atteso è superiore ai possibili effetti negativi previsti con un margine sufficiente a giustificarne la scelta. Una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche per le quali il farmaco si è dimostrato efficace e all'interno delle sue indicazioni d'uso (dose e durata del trattamento).
L'appropriatezza definisce un intervento sanitario:
1. correlato al bisogno del paziente;
2.fornito nei modi e nei tempi adeguati;
3.con bilancio positivo tra benefici, rischi e costi.
L'appropriatezza definisce la qualità di un intervento curativo in termini di corretta indicazione ed efficacia nei confronti di una specifica patologia. In pratica si parla di appropriatezza prescrittiva quando viene prescritto il farmaco giusto al soggetto giusto, al momento giusto, da parte dell'operatore giusto, nella struttura giusta ed al costo giusto.
Legge 8 aprile 1998 n. 94. Il medico nel prescrivere un medicinale deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie, e alle modalità di somministrazione previste dall'AIC rilasciata dal Ministero della Salute.

2.2 Farmaci off-label

Sono definiti **"off-label"** gli usi di farmaci in situazioni non previste dalla scheda tecnica del prodotto: usi in specifiche popolazioni di pazienti (es. popolazione pediatrica), usi per indicazione, dosaggio, frequenza di somministrazione, durata o via di somministrazione diversi da quelli autorizzati:

- farmaci con evidenze scarse e/o preliminari in una particolare indicazione;
- farmaci la cui efficacia è dimostrata da studi clinici recenti non ancora recepiti dalle Autorità regolatorie;
- farmaci in commercio da molto tempo, di basso costo, con evidenze di efficacia a supporto di nuove indicazioni, per i quali le ditte non hanno interesse economico ad intraprendere l'iter registrativo.

In singoli casi il medico può prescrivere su ricettario personale , sotto la propria responsabilità e previa informazione del paziente ed acquisizione del consenso dello stesso, ed impiegare un medicinale prodotto industrialmente per un'indicazione o una via di somministrazione o una modalità di somministrazione o di utilizzazione diversa da quella autorizzata (…)

Pertanto la prescrizione off-label si realizza quando un farmaco viene somministrato:

- Diversamente dall'indicazione terapeutica prevista.
- Diversamente dalle vie e dalle modalità di somministrazione prevista.
- Secondo dosi diverse rispetto a quanto previsto dallo schema posologico dell'RCP.
- Superando le controindicazioni contemplate nel RCP.
- Diversamente dalle utilizzazioni autorizzate dal Ministero della Salute.
- Diversamente dall'elenco predisposto dalla Commissione Unica del farmaco.

La prescrizione in off-label, al di là del rispetto delle leggi che la regolano, è anche un problema di ordine etico in quanto l'uso del farmaco off-label, per il quale non è stata accertata "efficacia" e/o "sicurezza", può sottoporre inutilmente il paziente a possibili imprevedibili danni. E' comunque

responsabilità del medico prescrittore l'utilizzo del farmaco secondo "scienza e coscienza", basandosi sui risultati pubblicati nella letteratura scientifica, dopo aver informato adeguatamente il paziente e averne ottenuto il consenso scritto. In tal caso il medico è tenuto a controllarne gli effetti del farmaco nel tempo.

Studi condotti indicano come la prescrizione *off-label* sia diffusa in tutto il mondo e in vari settori della pratica medica: medicina generale (11%), psichiatria (8%), ostetricia, pediatria (fino all'89%), oncologia (fino al 65%), terapia per la sindrome da immunodeficienza acquisita (fino al 40%) e cure palliative. Nel 2009 uno studio osservazionale condotto in 66 centri di cure Palliative(hospice) ha rilevato una prescrizione di farmaci *off-label* per indicazione del 4,5% di tutte le prescrizioni terapeutiche effettuate nel 25,2% dei pazienti, mentre l'uso *off-label* per via di somministrazione sottocutanea, non indicata in scheda tecnica, interessava l'85,4% di tutte le prescrizioni sottocute (escluse insulina ed eparina).
In cure palliative soprattutto domiciliari è frequente l'uso di farmaci off-label.
Nelle cure palliative e nella terapia del dolore la letteratura riporta che almeno l'11% dell'uso *off-label* si riferisce a una via di somministrazione diversa da quella approvata e nella maggior parte dei casi si tratta della somministrazione per via sottocutanea o sublinguale.
Nella somministrazione sottocutanea possiamo distinguere l'utilizzo dell'uso di farmaci off-label in:

1. **Uso off-label secondo l' esprienza clininica**
   Metoclopramide, midazolam, aloperidolo, desametasone.

2. **Uso off-label seconda i dati provenienti dalla letteratura**
   Ketorolac, ioscina, furosemide, ketoprofene.

3. **Uso off-label per via sottocutanea quando sono controindicati**
   Clorpromazina, chlormethyldiazepan,promazina

2.3 Attività legislativa Legge 8 aprile 1998 n. 94

Tale norma sancisce: “fatto salvo il disposto dei commi 2 e 3, il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie ed alle modalità di somministrazione previste dall’autorizzazione all’immissione in commercio rilasciata dal Ministero della Sanità”.
In nessun caso il ricorso, anche improprio, del medico alla facoltà prevista dai commi 2 e 3 può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del SSN al di fuori dell’ipotesi disciplinata dalla Legge 648/96.
I requisiti dell’uso off-label secondo la Legge 94/98 sono:

- informazione al paziente e consenso informato;
- assenza di terapie alternative;
- efficacia dimostrata in letteratura scientifica;
- spesa a carico del paziente.

Legge 23 dicembre 1996 n. 648

Legge che consente di erogare a carico del SSN quando non vi è alternativa terapeutica valida, previo parere della Commissione Tecnico Scientifica dell’AIFA:
1. medicinali innovativi in commercio in altri Stati ma non sul territorio nazionale;
2. medicinali ancora non autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica;
3. medicinali da impiegare per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata.

Diversi sono gli ambiti in cui sono utilizzati farmaci non previsti nel prontuario farmaceutico: pediatrico, geriatrico e di fine vita. Le ragioni di tale utilizzo dipendono da svariati fattori tra cui spicca la difficoltà e complessità a condurre studi clinici randomizzati e controllati.

2.4 Note AIFA

Strumento normativo, ispirato a criteri di medicina basata su prove di efficacia, che definisce gli ambiti di rimborsabilità di alcuni medicinali.

Rappresentano indicazioni che ogni medico deve, obbligatoriamente, rispettare per poter prescrivere alcuni farmaci a carico del SSN.

I farmaci sono inseriti nel Prontuario Farmaceutico Nazionale e classificati in classe A: a totale carico SSN (DL 30/06/93 e successive modifiche).
Condizioni per la prescrizione di farmaci a carico SSN classificazioni e note AIFA.
Per alcuni principi attivi presenti in classe A sono presenti ulteriori limitazioni alle indicazioni per la prescrizione a carico SSN fornite dalle note AIFA.
Per alcuni farmaci è prevista, ai fini della rimborsabilità, la definizione di una diagnosi e di un Piano Terapeutico specialistico, che deve essere trasmesso in copia al medico di medicina generale ed al servizio farmaceutico dell'ASL di appartenenza del paziente.

La Camera ha accordato la fiducia posta dal governo al disegno legge di conversione del decreto*"recante disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti … nonché di impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale"*: droghe e farmaci off label.
Ai medicinali è dedicato l'articolo 3; la norma favorisce l'uso off label di un farmaco per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata al momento della sua commercializzazione.
Nel testo si spiega, infatti, che, anche in presenza di una valida alternativa terapeutica nell'ambito dei farmaci autorizzati, si permette di inserire nella lista della **legge 648 (off label)** i farmaci che possono essere utilizzati per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata*, "tenuto conto dei risultati delle eventuali sperimentazioni e ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale"* e secondo parametri di economicità e appropriatezza. L'inserimento può avvenire solo dietro valutazione dell'Aifa, con conseguente erogazione a carico del Servizio sanitario nazionale. *"In tal caso l'Aifa attiva idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti e assume tempestivamente le necessarie determinazioni".*

Nella pratica clinica è sempre più diffuso il ricorso alla prescrizione di farmaci off-label; dati riferiti agli Stati Uniti per l' anno 2001 hanno evidenziato che tali prescrizioni hanno raggiunto l' enorme numero di 150.000.000. Paradossalmente, l'impiego di farmaci off- label riguarda in

particolare le fasce più deboli della popolazione, come bambini, anziani, pazienti in cure palliative. Questo fenomeno è riconducibile al fatto che nei soggetti "fragili", e soprattutto in quelli alla fine della vita, è oltremodo difficoltoso condurre studi di efficacia e sicurezza mediante trials randomizzati e controllati.

L' impiego di un farmaco in regime off-label è quindi basato prevalentemente su dati di efficacia riscontrati nella pratica clinica, pur in assenza di evidenze scientifiche conclusive. Questa modalità di procedere suscita importanti e significative problematiche, di tipo metodologico, etico e giuridico.

Per quanto riguarda i medicinali utilizzati per una indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata, l'articolo 3 del decreto legge 36/2014 prevede che il fondo istituito presso l'Agenzia italiana del farmaco (Aifa), alimentato con i contributi obbligatori a carico delle aziende farmaceutiche, possa essere destinato - da parte dell'Aifa stessa - anche alla sperimentazione clinica di medicinali per un impiego non compreso nell'autorizzazione all'immissione in commercio (cosiddetto uso off-label).
Tali medicinali, previa valutazione dell'AIFA, potranno essere erogati a carico del SSN, purché tale indicazione sia nota e conforme a ricerche condotte nell'ambito della comunità medico-scientifica nazionale e internazionale, secondo parametri di economicità e appropriatezza.
In caso di inserimento di un medicinale off-label nella Lista 648, l'AIFA dovrà attivare idonei strumenti di monitoraggio a tutela della sicurezza dei pazienti ed assume tempestivamente le necessarie determinazioni.

Legge 16 maggio 2014, n. 79 «Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 20 marzo 2014 n. 36, recante disposizioni urgenti in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope, prevenzione, cura e riabilitazione dei relativi stati di tossicodipendenza, di cui al decreto del Presidente della Repubblica 9 ottobre 1990, n. 309, **nonché di** impiego di medicinali meno onerosi da parte del Servizio sanitario nazionale**»**, pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale n. 115 del 20 maggio 2014.
Convertito in legge con una doppia fiducia, con il decreto droghe e farmaci off-label, torna la distinzione tra droghe leggere e pesanti, si alleggeriscono

le pene per il piccolo spaccio, si depenalizza l'uso personale e si definisce un percorso sull'impiego dei farmaci per indicazioni terapeutiche diverse da quelle autorizzate.

Droghe

L' ultimo provvedimento modifica il testo unico delle leggi in materia di disciplina degli stupefacenti e sostanze psicotrope (Dpr 309/1990) e riscrive le tabelle.

● Le prime quattro Tabelle contengono le sostanze stupefacenti sottoposte a controllo internazionale e nazionale e la quinta Tabella elenca invece i medicinali a base di sostanze attive stupefacenti o psicotrope di corrente impiego terapeutico a uso umano o veterinario.

● La cannabis, nonostante le polemiche, viene classificata tra le sostanze leggere, in tabella II.

● Sono previste pene più lievi per il cosiddetto piccolo spaccio e viene ripristinata la possibilità per il giudice di applicare i lavori di pubblica utilità al posto del carcere ai tossicodipendenti condannati per fatti di lieve entità, su richiesta dell'imputato e sentito il pm.

● Depenalizzato l'uso personale di sostanze stupefacenti. Le sanzioni amministrative sono differenziate per droghe leggere (da uno a 3 mesi) e pesanti (da 2 mesi a un anno).

Resta ferma la semplificazione sulla prescrizione e dispensazione dei farmaci contro il dolore e per le cure palliative, prevista dall'articolo 10 della legge 38/2010.

Tabella 1 Farmaci utilizzati in off-label

Prodotti usati in forme di somministrazione *off-label*

- Morfina in gel per il controllo del dolore in ferite aperte
- Soluzione di sucralfato per mucosite orale

Prodotti usati con indicazioni *off-label*

- Gabapentin per il trattamento del dolore neuropatico, ansia e disturbi psichiatrici
- Metilfenidato per la fatica o la depressione
- Amitriptilina per il dolore neuropatico e per l'emicrania
- Ketamina per il controllo del dolore
- Fentanyl transmucoso per il dolore cronico benigno
- Levomepromazina come antiemetico
- Octreotide per ileo o ascite

Prodotti utilizzati per sfruttare un effetto collaterale

- Butilscopolamina per la gestione del rantolo terminale o la scialorrea

Prodotti usati con una via di applicazione *off-label*

- Levomepromazina (registrato per la somministrazione im) prescritto per somministrazione sottocutanea
- Fentanyl (registrato per la somministrazione iv) prescritto per bocca
- Omeprazolo (registrato per la somministrazione iv) in 100 cc NaCl 0,9% per via sottocutanea

---

im: via intramuscolare; iv: via endovenosa

Tabella 2. Compatibilità dei farmaci nella somministrazione parenterale

---

Farmaco Diluente Compatibile Tipo di dati

- Morfina e metoclopramide. Acqua per preparazioni iniettabili. Sì. Visivamente compatibile.
- Morfina e aloperidolo. Acqua per preparazioni iniettabili. Sì. Visivamente compatibile.
- Morfina e ciclizina. Acqua per preparazioni iniettabili. Sì Visivamente compatibile.
- Morfina e levomepromazina. Acqua per preparazioni iniettabili. Sì. Visivamente compatibile.
- Morfina e scopolamina bromidrato. Acqua per preparazioni iniettabili. Sì. Chimicamente compatibile.

- Morfina e midazolam. Acqua per preparazioni iniettabili.
  Sì. Visivamente compatibile.
- Morfina e octreotide Cloruro di sodio (0,9%).
  Sì . Visivamente compatibile.

CAPITOLO 3

3.0 Vie di somministrazione dei farmaci

I farmaci utilizzati per i pazienti oncologici in cure palliative possono essere somministrati per varie vie: orale, sublinguale e buccale, rettale, transdermica, endovenosa, sottocutanea, spinale, intramuscolare.

La via orale è quella da preferire se non ci sono problemi che impediscono il suo utilizzo.
La via transdermica è utilizzata per la terapia antalgica con alcune limitazIoni: intolleranza cutanea, sudorazione eccessiva ecc.;
la via sottocutanea è una valida alternativa sovrapponibile alla via endovenosa;
la via endovenosa è utilizzata se il paziente è portatore di cateteri venosi centrali e periferici;
la via rettale è da preferire solo in alcuni casi selezionati;
la via spinale è utilizzata solo in casi selezionati per la terapia del dolore in cui non ci sono altre possibilità di intervento. Si utilizzano in tal caso le pompe di infusione .
La terapia intramuscolare è utilizzata solo occasionalmente.
Altra via di somministrazione dei farmaci è la PEG.

3.1 Via Orale

Rappresenta la via di somministrazione preferenziale per la gran parte dei farmaci. L'OMS ha introdotto, come sappiamo, la scala analgesica a gradini. Utilizzando questo semplice schema che si basa su alcuni concetti chiave (utilizzo della via orale, somministrazione ad orari regolari, personalizzazione del trattamento) si riesce a controllare il dolore nell'80% dei pazienti.

Nell'altro 20% non responsivo alla via orale si può passare a una via di somministrazione alternativa, infatti più del 50% dei pazienti nell'ultimo mese di vita hanno la necessità di utilizzare più di una via di somministrazione.
Anche il paziente portatore di PEG può assumere i farmaci. In tal caso bisogna sbriciolare le compresse e scioglierle in circa 50 ml di acqua.

3.2 Via sublinguale e buccale

La via transmucosa orale rappresenta una semplice alternativa in chi non tollera le tradizionali formulazioni orali.
Il farmaco può essere posto sotto la lingua (via sublinguale), tra le gengive e le guance (via buccale) o tra le gengive e le labbra (via gengivale). La ricca rete linfatica ed ematica presente in queste regioni favorisce l'assorbimento direttamente nel circolo sistemico.
Il fentanyl, rappresenta il farmaco più utilizzato per tali vie in quanto si assorbe più facilmente attraverso la mucosa orale rispetto a farmaci più idrosolubili come la morfina.
Il fentanyl possiede inoltre una durata d'azione molto breve e ciò lo rende particolarmente adatto nel trattamento del dolore acuto incidente (DEI - Dolore Episodico Intenso o "breakthrough-pain").

3.3 Via rettale

La via rettale, nonostante rappresenti l'alternativa più semplice alla via orale, non viene utilizzata in quanto le esperienze cliniche dimostrano una notevole variabilità individuale della biodisponibilità e quindi della risposta terapeutica del farmaco.

3.4 Via Transdermica

La via transdermica è utilizzata come valida alternativa nei pazienti che non possono assumere farmaci per via orale. E' ben utilizzata per la terapia antalgica. Unica limitazione è nei pazienti che presentano una eccessiva sudorazione. Per la sua semplicità e sicurezza, è considerata un conveniente sistema di somministrazione continua dei farmaci oppioidi. Il farmaco utilizzato per tale via è il fentanyl.

3.5 Via endovenosa

La scelta di utilizzare la via endovenosa non dipende solo da ragioni farmacocinetiche, ma anche dalla: disponibilità di sistemi impiantabili endovenosi a permanenza (CVC) nel singolo paziente , problemi connessi alla somministrazione sottocutanea: edema generalizzato, irritazioni o eritema in sede di iniezione, neutropenia, piastrinopenia , presenza di disturbi della coagulazione. A volte si deve preferire tale via in quando le vene del braccio diventano inadeguate all'infusione e difficili da utilizzare.

Cateteri venosi centrali (CVC)

Numerosi sono i cateteri CVC, ma i più utilizzati nelle fasi avanzate di malattia sono i PICC (cateteri con apice centrale) e i MIDE-LINE (cateteri con apice periferico).
Il catetere venoso centrale è un dispositivo che viene introdotto attraverso una vena centrale e viene fatto avanzare fino a quando la punta non raggiunga la prossimità dell'atrio destro. E' possibile infondere diverse tipologie di farmaci o soluzioni molto concentrate, nonché di liquidi e soluzioni per l'alimentazione artificiale. Vi è inoltre la possibilità grazie ai cateteri multilume di somministrare al paziente più farmaci contemporaneamente.

CVC a breve, medio e lungo termine

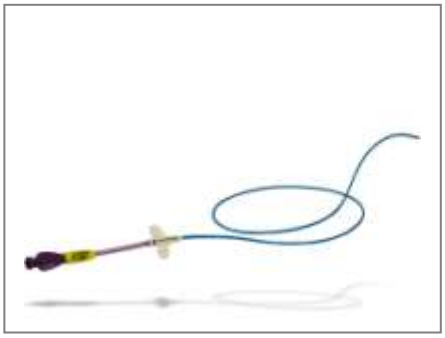
1. **CVC a breve termine**
   Poco utilizzati nei pazienti in cure palliative e solo nei casi in cui si prevede l'utilizzo non superiore alle 4 settimane.

2. **CVC a medio termine**
   Vengono utilizzati per pazienti che richiedano l'utilizzo di un accesso venoso stabile per periodi medio-lunghi (fino a 3 mesi) e/o per un uso discontinuo.
   I più utilizzati sono i cateteri di Hohn ed i Picc (cateteri venosi centrali ad inserzione periferica). Questi ultimi possono essere a punta pervia o dotati di una valvola terminale (Groshong Picc).

3. **CVC a lungo termine**
   Vengono utilizzati per terapie continue o intermittenti in pazienti per i quali si preveda un trattamento superiore ai tre mesi.
   I cateteri venosi centrali a lungo termine possono essere ulteriormente distinti in CVC esterni tunnellizzati e CVC totalmente impiantati (sistema port).
   Anche questi dispositivi possono essere a punta pervia oppure dotati di valvola (Groshong).

Descrizione dei Cateteri Venosi Centrali (CVC) e periferici

I CVC non tunnellizzati sono posizionati in succlavia.



- **HOHN**

è un catetere in silicone, monolume, non tunnellizzato e a punta aperta. Viene utilizzato per accessi a media o lunga durata. Vantaggi : facilità di funzionamento e gestione da parte dell'operatore. Svantaggi: facile rimozione accidentale e la limitazione per il paziente.

- **PICC (Peripherally Inserted Central Catheters)**

E' un catetere venoso impiantato per via periferica, per accesso di media o lunga durata. Può essere monolume o bilume, a punta aperta o chiusa a uno o più lumi.
I vantaggi sono: evitamento di punture ripetute, minori complicanze legate all'inserimento, minori rischi di infezioni, minori rischi di trombosi venosa centrale, minori restrizioni ambientali per il posizionamento e può essere usato in modo discontinuo senza rischi ostruttivi o infettivi.

Gli svantaggi sono: non sempre è possibile reperire il vaso periferico, possibile mancata progressione del catetere, limitazioni per il paziente, rischio aumentato per complicanze trombotiche.

- **MEDLINE**

E' un catetere venoso periferico che non arriva in una vena centrale bensì, a livello della vena ascellare o della vena succlavia. Questo, non consente gli utilizzi tipici dei cateteri venosi centrali (CVC) "classici" come sopra indicati. Rimane pertanto utilizzabile per terapie farmacologiche e nutrizionali compatibili con la via periferica (osmolarità < 800 mOsm/l, pH tra 5 e 9, farmaci non vescicanti e non irritanti per l'endotelio).

CVC ESTERNO TUNNELLIZZATO CON VALVOLA (Groshong)

- **GROSHONG**

Cateteri venosi centrali parzialmente tunnellizzati, realizzati in silicone, a punta chiusa, creati per accessi a lungo termine.
Non è necessaria l'eparinizzazione, vi è un rischio minore per embolia gassosa.
E' un presidio di facile gestione anche per personale non esperto, la rimozione è più semplice. Possono però dare limitazioni al paziente, oltre al possibile danneggiamento della porzione esterna del catetere.

Gestione dei cateteri CVC

Molto importante è la medicazione della cute attorno al catetere e il lavaggio o eparinizzazione del catetere.
La disinfezione cutanea si esegue con soluzione fisiologica, e clorexidina, in genere ogni 7 giorni se non ci sono problemi, mentre il lavaggio nei cateteri valvolati tipo Groshong si esegue solo con fisiologica (utilizzare siringa da 10 ml) ogni 15-30 giorni, nei cateteri non valvolati tipo hohn si esegue un lavaggio con soluzione eparinata 5 ml ogni 7 giorni (previa preparazione di soluz. Fisiologica con Eparina: soluzione eparinata 100UI/ml. 5ml= 500 UI eparina) previo lavaggio con 10 ml soluzione fisiologica.
Uno dei farmaci più usati per infusione continua è la morfina che è indicata in casi di: 1. pazienti con edema generalizzato; 2. pazienti che sviluppano eritemi cutanei in sede di infusione sottocutanea; 3. pazienti con circolazione periferica compromessa.

3.6 Via Spinale

La somministrazione spinale **(epidurale, subaracnoidea)** di farmaci, quasi sempre di oppiacei associati ad anestetici locali o clonidina, dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti che manifestano analgesia inadeguata o sviluppano effetti indesiderati intollerabili, nonostante l'uso ottimale di oppiacei sistemici (2-5% casi).
Sono procedure che prevedono il posizionamento di catetere percutaneo o tunnellizzato per la somministrazione in infusione continua od intermittente del farmaco collegato ad un terminale esterno, ad una porta sottocutanea o ad una pompa totalmente impiantata.
Il ricorso a tali manovre si deve intraprendere: 1. per dolore non controllato in cui diventa utile l'utilizzo di anestetici locali, alfa-agonisti, NMDA-antagonisti per effetti collaterali altrimenti intollerabili; 2. Quando gli oppioidi somministrati per via orale o parenterale non sono tollerati;3.quando il paziente preferisce tale via di somministrazione.

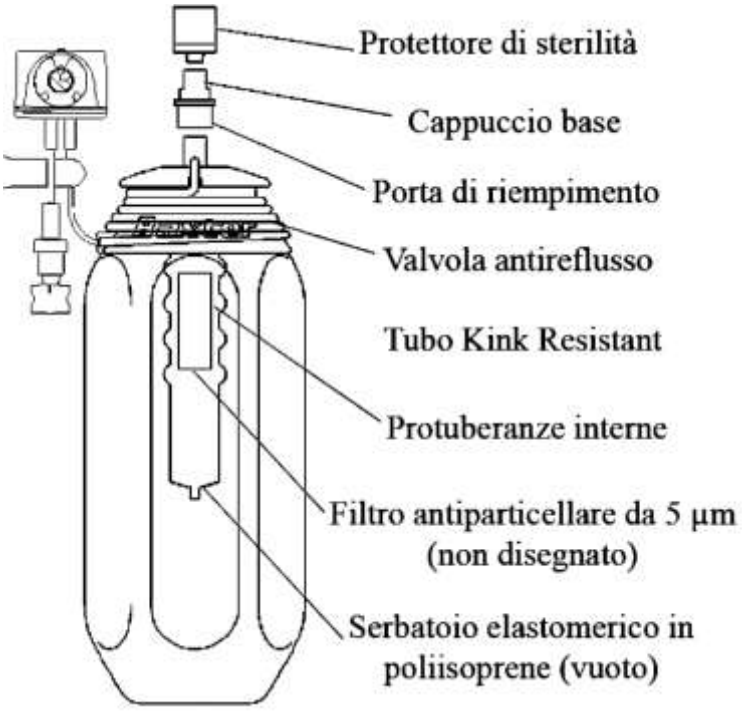
Pompe da infusione

Pompe siringa

sono pompe in cui la somministrazione del farmaco avviene a caricamento e spinta meccanica o elettromeccanica (fig. 1,2)

Pompe elastomeriche

Sono dispositivi monouso, leggeri e maneggevoli, che contengono un palloncino, l'elastomero, le cui pareti elastiche determinano una pressione costante sulla soluzione farmacologica in esso contenuta (fig. 3,4).



Pompe impiantabili

Sono pompe da infusione leggere e miniaturizzate che vengono impiantate nello spazio sottocutaneo addominale. Questi sistemi permettono la somministrazione continua di farmaco nel liquido cefalo-rachidiano ottenendo buoni risultati antalgici. La pompa viene programmata dall'esterno ogni 3 mesi per via telemetrica, per definire l'entità di flusso della soluzione antalgica con la quale viene riempito il reservoir posto al suo interno (fig. 5,6).

Pompe di codman

Pompre di Medtronic

3.7 Via sottocutanea

La somministrazione di farmaci mediante infusione sottocutanea continua, è pratica comune in cure palliative. Considerata la semplicità, scarsa invasività e facilità di reperimento dei dispositivi necessari, rappresenta una valida alternativa in tutte quelle situazioni in cui il paziente non riesce ad assumere farmaci per bocca e, contemporaneamente, la somministrazione endovenosa risulta problematica (es. le vene non si riescono a rilevare" e l'inserimento dell'ago provoca dolore). A fronte di molti aspetti positivi, gli aspetti tecnici di gestione dell'infusione e lo sviluppo di reazioni cutanee nei siti di infusione risultano essere i problemi più consistenti.
Nel paziente oncologico in cure palliative è da preferire la via di somministrazione dei farmaci meno invasiva possibile, per questo generalmente si usa la via orale. ,
a volte, però, si possono presentare situazioni in cui la via orale è impraticabile e la via sottocutanea rappresenta una valida alternativa.

Cause che giustificano il passaggio alla via sottocutanea.
1.Disfagia. 2. Nausea e vomito. 3. Eccessivi effetti collaterali con l'assunzione per os;. 4. Malassorbimento (resezioni intestinali, occlusione intestinale). 5. Deficit cognitivi, stato di agitazione e confusione mentale. 6. Convulsioni. 7. Scarsa adesione al trattamento orale, in particolare negli ultimi giorni di vita.

La infusione sottocutanea è una pratica molto utile in quanto risulta in genere abbastanza gestibile a domicilio da medici, infermieri, familiari e/o caregiver.
L'assorbimento dei principi attivi è generalmente meno veloce rispetto alla somministrazione intramuscolare, in ragione di una diffusione tessutale più lenta. Il tempo che intercorre tra la somministrazione ed il raggiungimento del picco plasmatico può essere influenzato dal flusso sanguigno a livello del sito d'iniezione, ma, in genere, i farmaci somministrati per via sottocutanea sono completamente assorbiti nella circolazione sistemica entro 30 minuti.
La somministrazione sottocutanea continua permette di mantenere livelli sierici costanti, evitando gli effetti indesiderati legati al picco plasmatico, o la ricomparsa dei sintomi a fine dose.

Per l'uso di questa tecnica è importante conoscere:

- le situazioni in cui è indicata l'infusione sottocute di farmaci;
- la farmacocinetica, farmacodinamica e farmacologia clinica dei farmaci;
- la compatibilità per la miscela di farmaci;
- i fattori di conversione del dosaggio dei farmaci per passare dalla somministrazione orale alla infusione sottocute;
- le modalità di somministrazione sottocute;
- i siti di posizionamento dell'ago e la sua gestione;
- i microinfusori disponibili.

Numerosi fattori possono influenzare l'assorbimento.

1. Caratteristiche fisico-chimiche della sostanza utilizzata
2. Volume e concentrazione della sostanza utilizzata
3. Condizioni dei tessuti (edema, flogosi, fibrosi)

4. Condizioni cardiovascolari (flusso ematologico e linfatico, vasocostrizione e vasodilatazione cutanea)

Vantaggi della somministrazione sottocutanea:

- possibilità di baypassare il circolo entero-epatico con conseguente maggiore biodisponibilità;
- possibilità di somministrazione lenta con effetto graduale;
- possibilità di modulare la posologia dei farmaci;
- mantenimento di concentrazioni analoghe a quelle derivanti dalla somministrazione endovenosa;
- possibilità di ridurre il numero delle iniezioni quotidiane
- facilità di impiego anche da parte dei familiari o caregiver

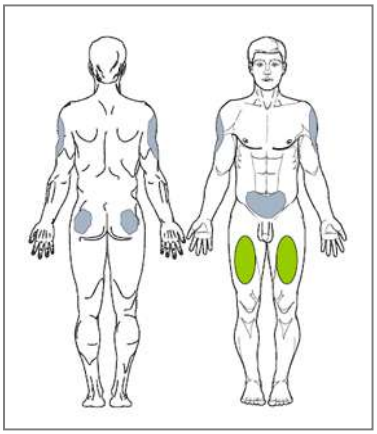
Controindicazioni alla somministrazione.:

1. Stato infiammatorio locale.
2. Alterazione della coagulazione
3. Piastrinopenia grave.
4. Stato edematoso.
5. Fibrosi cutanea post-iniettiva o post-radioterapica.

Reazioni avverse alla somministrazione, generalmente riscontrabili nel sito di iniezione, sono quasi esclusivamente rappresentate da:

- gonfiore (normale all'inizio della perfusione);
- edema locale (determinato da cattivo assorbimento, soprattutto in caso di ipoprotidemia; quando la perfusione viene praticata nella zona addominale, l'edema, in alcuni casi, può manifestarsi a livello dei genitali esterni);
- indurimento della cute nella zona di infusione (di modesta entità e localizzato per assorbimento ritardato, ma che può diminuire la portata della perfusione);
- eritema (possono essere occasionali e variabili a seconda dei prodotti utilizzati);

- dolore (può essere di gravità tale da dover ridurre la portata della perfusione);
- infezioni;
- ematomi.



3.8 Gestione della via di somministrazione

1. Aree di somministrazione

Tutti i tessuti sottocutanei con massa sufficiente, in assenza di alterazioni cutanee o edemi, possono essere utilizzati per la somministrazione sottocutanea.
Nei pazienti allettati, vengono utilizzate di preferenza la fascia laterale dell'addome, lontano dalla zona periombelicale. , la fascia antero-laterale esterna della coscia, e la fascia esterna delle braccia.
Spesso viene utilizzata anche la regione sottoclavicolare, a tre dita traverse al di sotto del centro della clavicola.
La sede deve essere scelta dopo aver valutato le posture assunte dall'ammalato, evitando quelle in cui il paziente decombe, tenendo presente la comodità da parte degli operatori e/o dei familiari.
Nel paziente agitato si scelgono aree cutanee non facilmente raggiungibili dal paziente.

2. Posizionamento del sistema di infusione

Dopo aver disinfettato la pelle, pinzettare con due dita la cute in modo da formare una plica. Introdurre l'ago alla base della piega cutanea ed effettuare una leggera aspirazione per garantire l'assenza di lesioni vascolari. Se compare dolore o sanguinamento nel punto d'iniezione è possibile che l'ago sia stato inserito nel muscolo o in un vaso per cui bisogna

ritirare l'ago . E' possibile utilizzare due siti d'iniezione differenti per la somministrazione di più farmaci incompatibili tra loro. Le reazioni locali aumentano con l'aumentare dei farmaci somministrati contemporaneamente..

Le soluzioni possono essere somministrate per iniezione sottocutanea intermittente o per infusione continua. Si può utilizzare un catetere flessibile in teflon o vialon o un ago metallico tra 22 e 25 Gauge o un microinfusore ad alette. Se si somministra la soluzione per infusione continua, si può utilizzare un sistema a serbatoio che ceda il farmaco a velocità costante (pompa elastomerica, pompa peristaltica, pompe siringhe, pompe computerizzate). I cateteri flessibili possono essere lasciati in situ più a lungo (in media 6 giorni *vs.* 4 giorni per gli aghi metallici) e sembrano essere associati ad un rischio minore di reazioni locali. Il volume massimo di soluzione somministrabile come iniezione sottocutanea singola è di 2,5 ml, mentre per infusione continua, possono essere somministrati volumi maggiori, abitualmente alla velocità di 1ml/min. E' consigliabile non superare la somministrazione di liquidi superiori a 1500 ml nelle 24 ore in un unico sito. Per somministrazione di volumi superiori si possono utilizzare due diversi siti di iniezione sottocutanea. La stessa sede si può utilizzare per 7 giorni. Gli effetti collaterali aumentano dopo il 5° giorno di somministrazione.

3. Gestione dell'ago sottocutaneo

Dopo aver inserito l'ago in sottocute e coperto con un cerotto trasparente (deve essere visionato frequentemente- (possibilmente quotidianamente) per verificare il manifestarsi di eventuali irritazioni, infezioni o raccolte localizzate. In tal caso bisogna cambiare frequentemente il punto di inserzione dell'ago al fine di non vanificare l'efficacia della procedura. Se non ci sono problemi locali il cambio della sede può avvenire ogni 7 giorni.

3.9 Farmaci somministrabili per via sottocutanea

Numerosi sono i farmaci che possono essere utilizzati per via sottocutanea.

Principio attivo	Posologia
Morfina cloridrato **Morfina solfato**	30 mg/die adulto. Metà dose anziano . Pazienti terminali agitati: morfina 10-20 mg + cloropromazina 12,5-2,5 mg+midazolam 5 mg
Buprenorfina (Tamgesic)	0,3-0,6 mg ogni 6-8 ore
Tramadolo (Contramal)	100-600 mg nelle 24 ore
Ketoprofene	50-100 mgx2die
Diclofenac(Voltaren)	75 mg x2 die. Irritazione sito di iniezione
Ketorolac (Toradol)	30-90 mg die. In associazione con oppiacei
Scopolamina butilbromuro (Buscopan)	Occlusione intestinale 40-80 mg die x 3 gg. Eccessive secrezioni tracheo-bronchiali 20 mg ripetibili. Max 60-120 mg die in infusione. Una valida alternativa è rappresentata dal cerotto Transcop ogni da sostituire ogni 72 ore
Metoclopramide (Plasil)	Nausea e vomito 40-60 mg/24 ore. Possibile irritazione sito infusione
Aloperidolo (Haldol, Serenase)	Nausea, vomito, singhiozzo 1,5-2 mg die, 2,5-10 mg in infusione al die. Buona tollerabilità locale
Midazolam (Ipnovel)	Dispnea terminale, ansia, insonnia. 0,4-0,8 mg ora. Nel paziente in fin di vita 0,05-0,2 mg/Kg
Desametasone (Decadron)	Occlusione intestinale 8-16 mg die per 3 gg. Metastasi cerebrali e ostruzioni bronchiali 20-40 mg die. Può causare irritazione sito infusione
Furosemida (Lasix)	20 mg per iniezione sottocutanea. Può provocare dolore nella sede di iniezione

Dosi equianalgesiche degli oppioidi			
FARMACO	**VIA ORALE**	**VIA SOTTOCUTANEA**	**RAPPORTO**
Tramadolo	300 mg	200 mg	1,5:1
Buprenorfina	0,4 mg	0,3 mg	1,3:1
Morfina	30 mg	10 mg	3:1
Metadone	20 mg	10 mg	2:1
Desametazone	24 mg	12/8 mg	2/3-1

Farmaci utilizzabili in varie condizioni cliniche

- **Occlusione intestinale con dolore, nausea, vomito:** morfina, scopolamina, butilbromuro di ioscina, aloperidolo, desametasone
- **Sindrome dello stomaco schiacciato:** metoclopramide
- **Nausea e vomito da altre cause**: metoclopramide, aloperidolo
- **Stato confusionale e agitazione**: fenobarbitale, aloperidolo
- **Sindrome da ipertensione endocranica**: fenobarbitale, desametasone
- **Delirium**: aloperidolo
- **Convulsioni:** fenobarbitale
- **Dolore da metastasi ossea:** desametasone
- **Dispnea:** morfina
- **Insonnia:** aloperidolo
- **Infiammazione:** desasmetasone
- **Singhiozzo:** serenase, metoclopramide
- **Tosse produttiva:** morfina, desametasone, scopolamina

Associazioni di farmaci compatibili, utilizzabili in associazione per via sottocutanea

- Morfina e metoclopramide
- Morfina ed aloperidolo
- Morfina e desametasone
- Morfina e butilbromuro di scopolamina
- Morfina e levopromazina
- Morfina e midazolam
- Morfina e octreotide

Il criterio di compatibilità per i diversi dosaggi è rappresentato dall'assenza di precipitato nella miscela. In presenza di precipitato ricostituire la miscela diluendo preventivamente con fisiologica.

Associazioni da non utilizzare perché precipitano

- Morfina clor. 10 mg + delorazepam 5mg
- Furosemide 20mg + metoclopramide
- Furosemide 20mg + levosulpiride 50mg
- Aloperidolo 2mg + ketorolac 30mg
- Ioscina butilbromuro + delorazepam 2mg
- Aloperidolo 2mg+ delorazepam 5mg
- Aloperidolo 2mg+ desametasone 4mg

3.10 Ruolo del medico e dell'infermiere a domicilio

Il medico di medicina generale o il palliativista deve: saper riconoscere le circostanze in cui è corretto proporre l'infusione sottocute dei farmaci; saper spiegare al paziente ed alla famiglia il motivo per cui si propone il passaggio all' infusione dei farmaci sottocute, evidenziandone i vantaggi e i potenziali rischi richiedendone il consenso informato; saper decidere quali farmaci o miscela di farmaci da infondere; valutare la eventuale comparsa di effetti collaterali; saper valutare la eventuale insorgenza di complicanze

locali; saper coinvolgere la famiglia e/o il caregiver e gli altri operatori nella gestione dell' infusione sottocute.
L'infermiere deve, allo stesso modo, riconoscere le circostanze che indicano il passaggio all'uso dell'infusione sottocute; deve spiegare al familiare il corretto funzionamento dell'infusore; gestire la sede di innesto dell'ago da infusione; effettuare, in caso di necessità, la ricarica della pompa.

CAPITOLO 4

4.0 Modalità di prescrizione dei farmaci

4.1 Prontuario Farmaceutico Nazionale (PFN)

Il PFN comprende tutte le informazioni essenziali sulle specialità medicinali che possono essere prescritte a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e rappresenta uno strumento di governo della spesa farmaceutica, dal momento che descrive la metodologia utilizzata per l'individuazione dei medicinali rimborsati dal SSN stesso.
IL PFN viene aggiornato periodicamente al fine
di assicurare ai cittadini la copertura farmacolo gica completa di tutte le patologie clinicamente
ed epidemiologicamente rilevanti e di offrire ai medici la possibilità di scegliere tra un adeguato numero di principi attivi, con le stesse indicazioni terapeutiche, nel rispetto della compatibilità economica.

Per ogni farmaco inserito nel PFN è possibile ricavare le seguenti informazioni:

- la classificazione internazionale "ATC" (Anatomica Terapeutica Chimica);
- il principio attivo e il nome commerciale;
- la ditta farmaceutica che lo produce;
- le forme farmaceutiche e i dosaggi disponibili;
- il prezzo al pubblico;
- le modalità di prescrizione;
- la fascia di rimborsabilità;
- eventuali note limitative (note AIFA) e/o necessità di Piano Terapeutico (PT);
- l'eventuale presenza in commercio di farmaci equivalenti (Farmaci Generici).

4.2 Prescrizione di Farmaci per indicazioni diverse da quelle autorizzate (Legge 94/98)

Le indicazioni terapeutiche di un farmaco, così come le controindicazioni, le interazioni, le avvertenze, la posologia, le modalità di somministrazione, sono fissate da enti regolatori, dopo adeguata valutazione dei risultati di studi clinici in precedenza attuati. Tali elementi sono riportati nella scheda tecnica di un farmaco, approvata con decreto di registrazione ministeriale (Autorizzazione Immissione in Commercio - AIC). L'utilizzo di un farmaco al di fuori delle indicazioni autorizzate è normato dalla legge 94/98 ("*legge Di Bella*") che prevede quanto segue:

… *"Il medico, nel prescrivere una specialità medicinale o altro medicinale prodotto industrialmente, si attiene alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'A.I.C.rilasciata dal Ministero della Sanità."*

… *"In casi singoli il medico può, sotto la sua diretta responsabilità e previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale per indicazioni diverse da quelle riportate nell'A.I.C., qualora il medico stesso ritenga, in base a dati documentabili, che il paziente non possa essere utilmente trattato con altri medicinali e purché tale impiego sia noto e conforme a lavori apparsi su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale".* ⇒ v. sotto "Modifiche apportate dalla Legge Finanziaria 2008").

Modifiche apportate dalla legge finanziario 2008

All'art. 348 della legge finanziaria del 2008 è stato introdotto un'importante articolo che va
ulteriormente a regolamentare l'ambito di prescrizione di farmaci per **indicazioni non autorizzate**.
In particolare la nuova normativa prevede che:*"…in nessun caso il medico curante può prescrivere un medicinale industriale per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata*".

Tale divieto si estende non solo per le prescrizioni da effettuarsi a carico del SSN ma anche nel caso in cui il farmaco venga prescritto a pagamento del paziente, a meno che non siano disponibili almeno dati favorevoli di sperimentazione clinica di fase II. **In quest'ultimo caso**, ai sensi della legge 94/98, il farmaco può essere prescritto a carico dell'assistito previo ottenimento del consenso informato dello stesso.
… *"In nessun caso il ricorso, anche improprio, del medico alla facoltà prevista dai commi 2 e 3 può costituire riconoscimento del diritto del paziente alla erogazione dei medicinali a carico del Servizio sanitario nazionale …"* ⇒ il farmaco deve essere pertanto prescritto in fascia C.

CAPITOLO 5

5.0 Farmaci utilizzati nelle cure palliative

5.1 Schede farmacologiche

ACIDO ACETILSALICILICO (Aspirina, Aspro, Ascriptin, ecc.) cpr 100, 200, 300, 500 mg

Meccanismo d'azione: agisce perifericamente inibendo la sintesi delle prostaglandine.
Ha un'azione antinfiammatoria e antidolorifica inibendo la sintesi delle PGE2.
Azione Farmacologica: Viene assorbito rapidamente e inizia la sua azione dopo 5-30 min.
La presenza di cibo ritarda l'assorbimento. Viene metabolizzato dal fegato e eliminato con le urine.
Indicazioni: viene utilizzato come antidolorifico (1° gradino OMS) in vari tipi di tumore.
Controindicazioni: ulcera peptica, allergia all'acido acetilsalicilico.
Effetti indesiderati: gastrite ed emorragie gastrointestinale.
Incompatibilità: ha un effetto additivo con gli anticoagulanti.
Dose: 650-1000 mg ogni 6 ore.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia C.
Utilizzo off label: non ci sono utilizzi fuori prontuario

ACIDO CLODRONICO (Clasteon Difosfonal ecc.) cps 400; fl 100, 300 mg

Ha una attività antiosteolitica con diminuizione dell'assorbimento osseo e della calcemia, con aumento del PTH. Riduce il dolore osseo e il rischio di fratture.

Azione Farmacologia: L'assorbimento è molto basso a livello intestinale (!%). Viene concentrato a livello dello scheletro.
Indicazioni: Dolore da metastasi ossee. Trattamento dell'ipercalcemia maligna.
Effetti indesiderati: per via orale può dare nausea, algie addominali e flatulenza; per via endovenosa ipocalcemia e insuff. Renale.
Dose: per via orale 1600-2400 md die assunto con liquidi a digiuno.
Per via e.v. 300 mg+ 500 cc fisiol. die (in tre ore) per -3-5 giorni.S.c. in 8-12 ore.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia C.

ACIDO PAMIDRONICO (Aredia) fl 30,60,90 mg
Meccanismo d'azione: inibisce il riassorbimento osseo per inibizione dell'attività osteoclastica.
Azione Farmacologia: iniettata per via e.v. gran parte viene prontamente assorbita dalle ossa, mentre la restante viene eliminata con le urine.
Indicazioni: Dolore osseo da metastasi. Ipercalcemia.
Effetti indesiderati: mialgie, lieve ipertermia, aumento transitorio del dolore.
Dose: 60-90 mg ev in 500 ml sol. Fisiol. in 24 ore per ipercalcemia medio e grave.
Nel dolore osseo da metastasi 60-90 mg in 500 ml sol. Fisiol. ogni 3-4 settimane.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia C.

ACIDO TRANEXAMICO (Tranex) cpr 250,500, fl 500
Indicazioni: profilassi e terapia delle emorragie
Effetti indesiderati:di solito è ben tollerato. In rari casi senso di affaticamento, irritazione congiuntivale, occlusione renale, prurito e esantemi. Non ci sono interazioni con altri farmaci.
Controindicazioni: malattie tromboemboliche, emorragie endocavitarie, insuff. Renale grave.
*Dose:*per la profilassi 0,5-1 g die; per emorragie in atto 1-5 g die.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia CA.

ALOPERIDOLO (Haldol, Serenase) cpr 1,5, 10 mg; gtt 0,2% e 1%. fl 1, 2,5, 5 mg/ml

Meccanismo d'azione: Disunisce la trasmissione dopaminergica nel SNC.

Azione Farmacologia: ha una emivita di 12-38 ore e viene metabolizzato dal fegato.

Indicazioni: disturbi psicotici, nausea, vomito e singhiozzo.

Effetti indesiderati: sintomi extrapiramidali dose dipendenti, discinesia tardina, ipotensione transitoria. Può potenziare l'azione di altri farmaci che agiscono sul SN (oppioidi ecc.)

Dose: 0,5 mg 1-3 volte al giorno in base ai sintomi e alla risposta del paziente.

Nell'anziano ridurre i dosaggi.

Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

AMINOFILLINA (Aminomal) fl iv 240 mg cpr 200 mg, fl 350 mg i.m.

Indicazioni:asma bronchiale, . Affezioni polmonari con componenete spastica.

Effetti indesiderati: nausea, vomito, dolore epigastrico, cefalea, irritabilità, insonnia tachicardia, extrasistolia, tachipnea e occasionalmente albuminuria e iperglicemie.

Precauzioni e avvertenze: Gli effetti tossici della teofillina sono solitamente legati ai livelli sierici superiori a 20 mcg/ml. Alle dosi convenzionali si possono avere livelli ematici superiori alla media a causa di fattori che possono ridurre la clearance epatica della teofillina con aumenti dei livelli plasmatici del farmaco.

*Dose:*1-2 fiale in fleboclisi di 50 ml a goccia lenta.

1 fl i.m. La somministrazione per via endovenosa deve essere eseguita con paziente in clinostatismo e con controllata lentezza (15-20 minuti). 1 fiala da 2 ml (350 mg di Aminomal), iniettata profondamente dopo aver accertato che l'ago non sia accidentalmente penetrato in vena.

Controindicazioni: stato ipotensivo, infarto del miocardio.

Interazioni: allopurinolo, lincomicina, ranitidina, eritromicina, tao, possono i livelli plasmatici di aminofillina, invece gli anticonvulsivanti possono ridurne i livelli plasmatici.

Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

AMITRIPTILINA CLORIDRATO (Laroxyl, Triptizol, Adepril) cnf, cpr 10, 25 mg, gtt 4%

Meccanismo d'azione: è un antidepressivo con azione sedativa Potenzia l'effetto degli oppioidi e interviene nel sedare il dolore neuropatico.

Azione Farmacologia: ben assorbito dal tratto gastrointestinale, si lega molto bene alle proteine plasmatiche. E' metabolizzato dal fegato. Ha lunga emivita e negli anziani può dare accumulo. L'effetto antidepressivo si manifesta dopo due settimane.

Indicazioni: Viene utilizzato come adiuvante nel dolore da cancro e nel dolore neuropatico.

Cautela nei pazienti con pregressa ritenzione urinaria, crisi convulsive e glaucoma.

Effetti indesiderati: sono frequenti gli effetti anticolinergici (secchezza fauci, stipsi ecc.) e gli effetti cardiaci: ipotensione, tachicardia e palpitazione. Controindicata con IMAO, .antistaminici, chinidina, anticolinergici.

Dose: nel dolore oncologico o neuropatico in associazione con oppiopidi iniziare con 10-25 mg die poi aumentare ogni settimana di 10-25 mg fino a un massimo di 75-100 mg die. Stessa dose nella depressione neoplastica.

Non interrompere bruscamente , ma gradualmente nell'arco di alcune settimane.

Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

ATROPINA SOLFATO (Atropina solfato) fl 0,5 mg/ml, 1 mg/ml

Meccanismo d'azione: è un anticolinergico ad azione antagonista sia a livello periferico che gangliare. Inibisce la secrezione salivare , gastrica e di tutto l'albero respiratorio causando secchezza delle mucose.

Azione Farmacologia: viene metabolizzata a livello epatico (50%) e escreta a livello renale. L'emivita è di 4 ore.

Indicazioni: Viene utilizzata per ridurre le secrezioni dell'albero tracheobronchiale nel paziente terminale in fase agonica.

Effetti indesiderati: tachicardia, aritmie, midriasi, secchezza delle fauci.

Dose: per ridurre le secrezioni si usa 0,5-1 mg in 2,5 ml fisiol. in infusione lenta 10-15 min. In fase agonica : 1 mg im o in infusione lenta e.v.

Ricetta ripetibile, concedibile in fascia C.

BUTILBROMURO DI JOSCINA (Buscopan) , cpr 10 mg, fl 20 mg i.m/e.v fl 0,25 mg/ml s.c.

Meccanismo d'azione: agisce con attività anticolinergica centrale. Interviene sul centro del vomito nel tronco encefalico.

Azione Farmacologia: ha proprietà simili all'atropina. Somministrato per via orale l'effetto inizia entro 30-60 min. e dura 4-6 ore. Per via parenterale (i.m. e SC) inizia entro 15-30 min.

Indicazioni: nausea, vomito, prevenzione e trattamento dei rantoli nel paziente terminale., dispnea, scialorrea, nel trattamento delle secrezioni tracheobronchiali eccessive e nelle ostruzioni intestinali inoperabili.

Controindicato nel glaucoma, ostruzione collo vescicole e ostruzione pilorica.

Effetti indesiderati: secchezza delle fauci, (65%), sonnolenza, confusione mentale.

Dose: per via orale 1 cpr x3-4 die; per via parenterale: 10 mg/ i.m/e.v o 60 mg/24 ore infusione SC continua. Transdermica: 1 cer. dietro l'orecchio ogni 3 gg. Aerosol: 0,4 mg (bromidrato) a 4 ml sol. Fisiologica.

La somministrazione di butilbromuro di ioscina è ampiamente utilizzata nelle cure palliative, in particolare mediante infusore (elastomero), in cui sono associati più farmaci con diversa indicazione di trattamento concomitante. Il butilbromuro di ioscina è un farmaco di grande utilità nel controllo del rantolo terminale anche rispetto agli altri antagonisti colinergici muscarinici disponibili.

E' un, derivato semisintetico della scopolamina, antagonista muscarinico che riduce le secrezioni, comprese quelle bronchiali, ed è meglio tollerato rispetto ad altri antagonisti muscarinici meno specifici e in grado di superare la barriera ematoencefalica.

Un altro importante impiego è quello di ridurre le secrezioni gastrointestinali e la sintomatologia dolorosa da spasmi viscerali in presenza di occlusione intestinale neoplastica inoperabile. La somministrazione consigliata è quella sottocutanea in infusione continua, in particolare in ambito domiciliare.

Ricetta ripetibile, concedibile in fascia C.

Nota

La Scopolamina butilbromuro è un farmaco molto utilizzato per via per via sottocutanea che svolge la sua azione sfruttando l'effetto muscarinico (antisecretorio/antispastico).

La dose utilizzata di 20-60 mg/24 ore non deve essere confusa con la dose molto minore di scopolamina bromidrato.
Criticità: le indicazioni proposte non sono comprese nella scheda tecnica del farmaco; la scheda tecnica non prevede per la forma iniettabile la via di somministrazione s.c., pertanto è un farmaco con via disomministrazione off-label.

BUPRENORFINA (Temgesic, Transtec) cpr 0,2 mg , cer. transdermici 35, 52,5, 70 mcg/h

Meccanismo d'azione: è un oppioide semisintetico, agonista parziale sui dei soli recettori μ. Ad alte dosi (>3- 4 mg/die) presenta un effetto tetto. In pazienti trattati in modo prolungato con morfina, la somministrazione di buprenorfina può precipitare una crisi d'astinenza. Gli effetti della buprenorfina sono solo parzialmente antagonizzati dal naloxone. Presenta un'elevata liposolubilità che ne consente l'uso per via sublinguale e transdermica.
Dose: i pazienti che non sono in terapia con oppiacei devono iniziare con il dosaggio più basso. La prima valutazione del dolore deve essere fatta dopo 24 ore. Il cerotto deve essere cambiato due volte a settimana ad intervalli regolari. La dose deve essere determinata individualmente finche non si ottiene l'efficacia analgesica. Somministrabile sottocute.
Ricetta non ripetibile, concedibile in fascia A.

CARBAMAZEPINA (Tegretol) cpr 200, 400 mg, scir.2%.

Meccanismo d'azione: riduce le risposte polisinaptiche stabilizzando le membrane nervose ipereccitate.
Azione Farmacologia: L'effetto analgesico, per manifestarsi, necessita di 3-4 gg. I livelli terapeutici sono compresi tra 4 e 12 microg/ml. I livelli plasmatici si ottengono dopo 4-5 ore. Ha una emivita variabile di 25-65 ore.E' metabolizzata a livello epatico ed escreta con le feci(75%) e urine (25%).
Indicazioni: utilizzata nel trattamento delle crisi epilettiche da metastasi cerebrali e nel dolore neuropatico.
Effetti indesiderati: i più frequenti effetti collaterali sono nausea, vomito, sonnolenza e vertigini. Raramente agranulocitosi e anemia aplastica. Interferisce con corticosteroidi(riduce l'effetto), con l'IMAO (crisi

ipertensive), con l'aloperidolo (diminuisce l'effetto), fluoxetina, calcioantagonisti (aumentano la tossicità della carbamazepina).
Dose: 200 mg il 1° giorno poi aumentare di 200mg ogni tre giorni. Dose max 1200 mg die.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

CLORPROMAZINA (Largactil) cpr 25,100 mg fl 50 mg
*Indicazioni:*schizofrenia, paranoia, delirio, grave stato d'ansia, singhiozzo incoercibile.
Effetti indesiderati: in base al dosaggio possono verificarsi nelle prime settimane sedazione e sonnolenza.Secchezza delle fauci, stipsi, ritenzione urinaria.
*Dose:*iniziare con dosaggi bassi e aumentare gradatamente in base al quadro clinico. 25-50 mg per 2-3 volte al giorno. Irritante sottocute.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

DIAZEPAM (Valium) gtt, fl 10 mg
*Indicazioni:*stati di ansia, insonnia. Durata del trattamento massimo 8-12 settimane. Sospensione graduale.
*Effetti indesiderati:*sonnolenza, confusione mentale,*cefalea, vertigini.*
*Dose media:*via orale 5-10 mg (5-10 gtt) x 2 volte al die, max 30 mg; vie e.v. 1-2 fiale in insufione lenta. Controindicato sottocute perché irritante.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia C.

DIMETICONE (No-gas) cpr
Meccanismo d'azione: è un tensioattivo, che, riducendo la tensione superficiale delle bolle di gas presenti neltratto intestinale, svolge azione antimeteorica. ed adsorbente. *Azione Farmacologia:* E' una sostanza non assorbita.
Indicazioni: meteorismo gastrico, intestinale e flatulenza. Singhiozzo.
Effetti indesiderati: nessuno
Dose: 2 cpr 2-3 volte die.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia C.

DESAMETASONE (Decadron, Soldesam, megacort) cpr 0,5; 0,75; gtt. ; fl 4 mg/ml.

Meccanismo d'azione: ancora in parte sconosciuto.

Azione Farmacologia: E' ben assorbito per via orale. L'azione di una dose è di 36-54 ore.

Indicazioni: utile come adiuvante nel dolore osseo da metastasi, nella dispnea neoplastica, nella s. vena cava superiore, nelle metastasi cerebrali, e per migliorare il senso di benessere.

Effetti indesiderati: ulcera gastrica, disturbi psichiatrici (agitazione, psicosi), diabete, candidosi.

Dose: per anoressia , antiastenico 4 md die, per metastasi cerebrali: iniziare con 16-32 mg die(unica dose al mattino) poi diminuire di 2 mg ogni 3 gg fino al dosaggio minimo efficace.

Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

DICLOFENAC (Voltaren, Dealgic ecc.) cpr 50,75,100; bust. 75; fl 75 mg

Meccanismo d'azione: inibisce la sintesi delle prostaglandine.

Indicazioni: E' rapidamente assorbito in 2-5 ore. L'effetto analgesico si manifesta dopo 15-30 min. Viene escreto nelle urine e nella bile.

Effetti indesiderati: sanguinamento gastrointestinale, dispepsia, cefalea, vertigini, ritenzione di liquidi e edema. Può aumentare i livelli di diossina, litio e metrotexate.

Dose: 100 mg die.

Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A

DIFENIDRAMINA (Allergan) cpr 25, scir. 0,25%

Meccanismo d'azione: è un H1 bloccante. Ha un effetto antimuscarinico e sedativo centrale. Inibisce il riflesso della tosse e agisce sul centro del vomito inibendo la nausea e il vomito.

Azione Farmacologica l'azione farmacologia inizia velocemente entro 15-30 min. con effetto massimo entro 1 ora. E' eliminata con le urine.

*Indicazioni***:** vomito, reazioni allergiche, reazioni extrapiramidali.

Effetti indesiderati: sedazioni, dolore epigastrico.

Dose: 25-50 mg 2 o più volte al giorno.

Ricetta ripetibile, concedibile in fascia C.

DOMPERIDONE (Peridon, Motilium) cp 10 mg

Meccanismo d'azione: antagonista della dopamina con proprietà antiemetiche. Domperidone non attraversa prontamente la barriera emato–encefalica.

Negli adulti gli indesiderati extrapiramidali sono molto rari, tuttavia domperidone stimola il rilascio ipofisario di prolattina.

Azione Farmacologica: in soggetti a digiuno domperidone viene rapidamente assorbito dopo somministrazione orale, con un picco di concentrazioni plasmatiche dopo 30–60 minuti. Il domperidone si lega alle proteine plasmatiche al 91–93% e subisce un rapido metabolismo a livello epatico.

Indicazioni: trattamento dei sintomi di nausea, vomito, senso di pienezza epigastrica, disturbi del tratto addominale superiore e rigurgito gastrico.

Effetti indesiderati: molto rare: aumenti della prolattina, agitazione, allergie, effetti extrapiramidali, aritmie, disordini gastrointestinali, galattorrea, ginecomastia, amenorrea.

Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

Nota informativa di farmacovigilanza: esiste lieve aumento del rischio CV con dosi > 30 mg. Usare per il minor tempo possibile, durata massima 7 giorni (1-08-14).

FENITOINA (Dintoina) cpr 100 mg

*Indicazioni:*epilessia grande male, epilessia parziale, nevralgia del trigemino.

*Effetti indesiderati:*disturbi sistema nervoso centrale, cutanei, ematologici.

*Dose:*4-8 mg/Kg die in 2-3 somministrazioni. Non superare 300 mg die.

Ricetta ripetibile, concedibile in fascia C.

FENTANIL CITRATO cerotto transdermico (Durogesic, Matrifen, Quatrofen) 25, 50,75,100 mcg/h; cerotto trans dermico a doppia matrice (Fentalgon) 25,50,75,100 mcg/h; transmucosale 200, 400, 600, 800, 1200, 1600 mcg (Actiq); mucosa orale (Effentora) cp orosolubili 100, 200, 400, 600, 800 mcg; cp sublinguali (Abstral) 100, 200, 300, 400, 600 e 800 mcg; cp orosolubili (Vellofent) 67, 133, 267, 400, 533, 800 mcg.Spray nasale (Instanil) 50,100,200 mcg /dose spray nasale.

Meccanismo d'azione: oppioide che induce analgesia attivando i recettori mu e k, inoltre inibisce i neuroni del tratto spinotalamico bloccando la trasmissione algogena ai centri corticali.

Azione Farmacologica.

1. ***Sotto forma di cerotto trans dermico* (*Durogesic*) *(Fentalgon)***

il farmaco viene rilasciato gradualmente e continuamente nell'arco di 72 ore.

L'inizio dell'azione richiede 12-24 ore, mentre i livelli massimi si ottengono dopo 24-72 ore. Dopo la rimozione del cerotto l'effetto del farmaco diminuisce gradualmente del 50% in 13-22 ore. E' metabolizzato dal fegato ed eliminato con le urine.

2. ***Sotto forma di pastiglie trans mucosa (Actiq)***

è stato concepito per la somministrazione oromucosale e come tale va introdotto nel cavo orale, appoggiato contro la guancia, e poi mosso all'interno della bocca servendosi dell'apposito applicatore, per massimizzare l'esposizione mucosale al prodotto. L'unita' del farmaco va tenuta in bocca, non masticata, in quanto l'assorbimento di fentanil attraverso la mucosa orale avviene in modo rapido rispetto all'assorbimento sistemico attraverso il tratto gastrointestinale. I pazienti con secchezza delle fauci possono umettare la mucosa della bocca con acqua.

3. ***Sotto forma di compresse sublinguali (Abstral, Vellofent)***

le particelle di eccipiente solubile in acqua sono state rivestite con una sostanza bioadesiva, che serve per mantenere il principio attivo sulla mucosa orale al fine di aumentare l'assorbimento sito-specifico. In questo modo, il farmaco viene assorbito rapidamente attraverso la mucosa orale, riducendo di conseguenza il potenziale inghiottimento della compressa.

Si raccomanda di mettere una compressa direttamente sotto la lingua, nella parte della cavità sublinguale situata più in profondità. Il paziente deve consentire lo scioglimento completo della compressa nella cavità sublinguale, senza masticarla, succhiarla o ingerirla.

*4.****Sotto forma di compresse orosolubuli(Effentora*)**

Raccomandare al paziente di non aprire il blister sino al momento di assunzione della compressa. La cp deve essere collocata nella cavità buccale tra un molare e la guancia e deve essere trattenuta in bocca per un tempo sufficiente per consentire lo scioglimento che avviene in 14-25 min.

Indicazioni: dolore medio-grave

Effetti indesiderati: nausea,vomito, stipsi, miosi, ritenzione urinaria e raramente depressione respiratoria.

In associazione con altri farmaci sedativi determina un effetto additivo.
Dose: *cerotto da* 25-100 mcg ogni 72 ore. Iniziare con il dosaggio indicato dalla situazione clinica e poi aumentare la dose ogni 3 giorni all'inizio, e ogni 6 giorni successivamente. Quando si sostituisce il cerotto alla morfina, nelle prime 24 ore deve essere mantenuta una dose di morfina dimezzata per consentire al fentanil di raggiungere il picco plasmatico. Quando si sostituisce il cerotto con un altro oppioide di deve iniziare per 12-18 ore con una dose equianalgesica dimezzata per al fentanil di finire il proprio effetto.
Dose: pastiglie trans mucosa o sublinguale: le dosi possono variare da 100 a 800 microgrammi.
Titolazione della dose*:* lo scopo della titolazione della dose è identificare una dose di mantenimento ottimale per il trattamento continuo di manifestazioni di dolore episodico intenso. Tale dose ottimale deve fornire analgesia adeguata con un livello accettabile di reazioni indesiderate. La posologia ottimale sarà determinata per ogni singolo paziente mediante aumento graduale della dose.
Nel caso si utilizzano la via trans mucosa e/o sublinguale, se entro 15-30 minuti dalla somministrazione di una singola dose non si ottiene una adeguata analgesia, è possibile somministrare una ulteriore dose. Se entro 15-30 minuti dalla somministrazione della prima dose non si ottiene un'adeguata analgesia, per un successivo manifestarsi di dolore episodico intenso si deve valutare l'assunzione di una compressa di dosaggio immediatamente superiore fino al raggiungimento di una adeguata analgesia. Allo scopo di ridurre al minimo i rischi di reazioni avverse è assolutamente necessario un attento monitoraggio.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

Avvertenze e precauzioni di impiego

E' necessario tenere la confezione del fentanil fuori dalla portata dei bambini per l'elevato rischio di fatalità se ingerito accidentalmente. Cautela nei paziento con insufficienza respiratoria, epatica e renale. Cautela se viene somministrato con farmaci inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) e della norepinefrina (SNRI)e inibitori dell monoaminossidasi (IMAO), in quanto può provocare una sindrome serotoninergica potenzialmente fatale. Può manifestarsi con: alterazione dello stato mentale, instabilità autonomica, anomalie neuromuscolari, e/o sintomi gastrointestinali come nausea, vomito e diarrea. E' controindicato in associazione con farmaci che vengono metabolizzati dall'isoenzama CYP3A4 (macrolidi, antimicotici, calcio antagonisti, antidepressivi, inibitori proteasi, antiacidi, antiemetici.

Note di Farmacovigilanza

Per la conversione dei pazienti tolleranti agli oppiacei, dagli oppiacei per via orale o parenterale al Fentanil cerotto trans dermico, fare riferimento alla tabella di conversione della potenza equianalgesica.

Nelle situazioni in cui la terapia con Fentanil cerotto transdermico è considerata appropriata nei pazienti naive agli oppiacei, si raccomanda che questi pazienti siano trattati inizialmente con basse dosi di oppiacei a rilascio immediato (ad esempio morfina, idromorfina, ossicodone, tramadolo e codeina) per raggiungere un dosaggio equianalgesico a Fentanil cerotto transdermico con una velocità di rilascio di 25 microgrammi/h.

Si consiglia attenzione quando Fentanil è cosomministrato con medicinali che hanno effetto sul sistema neurotrasmettitoriale serotoninergico (SSRI e SNRIs) per lo sviluppo della Sindrome Serotoninergica (AIF 01-2014).

Dosaggio iniziale raccomandato di Fentanil

Dose orale di morfina in 24 ore (mg/giorno)	Dosaggo di Fentanil cerotto transdermico (microgrammi/h)	Dose orale di morfina in 24 ore (mg/giorno)	Dosaggo di Fentanil cerotto transdermico (microgrammi/h)
<44	12.5	150-209	75
45-89	25	210-269	100
90-149	50	270-329	125

Nota informativa di Farmacovigilanza: per prevenire il pericolo potenziale di esposizione accidentale a fentanil, si ricorda agli operatori sanitari di fornire informazioni chiare ai pazienti/cargiver sul rischio di trasferimento

accidentale del farmaco, ingestione accidentale dei cerotti e sulla necessità di smaltire i cerotti in modo appropriato. (Giugno 2014).

FENOBARBITALE (Gardenale) cpr 50,100 mg

Indicazioni: epilessia, sedazione di lunga durata.
Effetti collaterali: sedazione, atassia, confusione mentale, .
Dose: come sedativo da 50 a 100 mg di; come anticonvulsivante da 100 a 300 mg die.
Ricetta non ripetibile, concedibile in fascia A.

FLUCONAZOLO (Diflucan) cpr 50, 100, 150, 200 mg; scir. fl e.v

*Indicazioni:*micosi
Interazioni: con anticoagulanti e fenitoina
Controindicazioni: epatopatie
Dose: 100-200 mg die. Variabile a seconda della patologia in esame.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

FUROSEMIDE (Lasix) cpr 2, 500 mg ; fl 20 mg, 250 mg/e.v.

Meccanismo d'azione: agisce inibendo l'assorbimento di Na, Cl nei tubuli distali e dell'ansa di Henle.
Azione Farmacologia: Somministrato per via orale agisce entro 1 ora, mentre per via e.v. entro 5 min. con effetto massimo entro 30 min.
Indicazioni: edema periferico e polmonare acuto. Versamento ascitico e riduzione delle secrezioni bronchiali nelle fasi terminali.
Effetti indesiderati: ipopotassiemia, ipomagnesiemia, disturbi dell'udito.
Dose: Nell' edema o ascite 40-80 mg die associato a un risparmiatore di potassio. Nell' edema polmonare acuto da 40 mg in poi in base alla necessità. In presenza di grave riduzione della funzionalità renale o blocco renale iniziare con 40 mg e poi, se non vi è risposta, aumentare il dosaggio.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

GABAPENTIN (Neurontin) cps 100,300,600 mg.

Meccanismo d'azione: ha un'azione anticonvulsivante. Aumenta il rilascio e gli effetti del GABA nel cervello.

Azione Farmacologia: rapidamente assorbito per via orale passa la barriera ematoencefalica. Non viene metabolizzato ed è escreto dai reni immodificato.
Indicazioni: dolore neuropatico di varia origine. Cautela nell'insufficienza renale.
Effetti indesiderati: vertigini, sonnolenza, atassia nistagmo, diplopia. Ha un effetto additivo con l'alcool e i farmaci depressori del S.N.C.
Dose: si utilizza il seguente schema terapeutico: 1° giorno. 300 mg; 2° giorno 300x2 die; 3° giorno: 300x3 die; 5° giorno: 300+300+600 die; 7° giorno: 600+300+600 die; 10 giorno: 600x3 die poi se necessario aumentare di 300 mg ogni 3 giorni.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A (nota Aifa).

GRANISETRON (Kytril) 3mg/3ml e.v., i.m.; 1,2 mg.
Indicazioni: prevenzione e trattamento episodi acuti o ritardati di vomito.
Interazioni: ha una buona tollerabilità se somministrato contemporaneamente a farmaci come benzodiazepine, neurolettici e antiulcera.
Dose: 3 mg somministrata per via endovenosa. L'effetto può essere potenziato se si associa il desametasone. Dose massima giornaliera 9 mg. Nella prevenzione dell'emesi ritardata: 1-2 mg die per 5-7 giorni.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

IDROXIZINA (Atarax) cpr 25, fl 200 mg
Indicazioni: stati ansiosi, dermatite allergica con prurito.
*Effetti indesiderati:*tachicardia, visione indistinta, ronzii auricolari.
*Dose:*da 1 a 3-4 cpr die.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia C.

IDROCORTISONE (Flebocortid) fl **100, 500, 1000 mg**
*Indicazioni:*in tutti i casi in cui necessitano glucocorticoidi.
Effetti indesiderati:alterazioni idroelettrolitiche,insuff. Cardiaca osteoporosi, problemi gastrointestinali ed altri.
*Dose:*su indicazione della gravità e peso del paziente. Da 10-200 mg a 2-3 g die.

Controindicazioni: ulcera peptica in fase attiva, herpes simplex, diabete, osteoporosi,infezioni micotiche sistemiche
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

IDROMORFONE (Jurnista) cpr 4,8,16,32 mg

*Meccanismo d'azione***:** è un oppioide semisintetico, agonista puro dei recettori μ, dotato di proprietà farmacologiche e farmacocinetiche molto simili a quelle della morfina ed una potenza 7,5 volte superiore, mentre è 2 volte più potente dell'ossicodone. A dosi equianalgesiche ha un profilo di efficacia e tollerabilità analogo a quello degli altri oppiacei potenti.
Effetti indesiderati: Gli studi complessivamente realizzati nel dolore oncologico, valutati in una revisione sistematica, sono limitati per numero e casistica di pazienti arruolati (645 totali) e non evidenziano differenze con gli altri analgesici oppiacei potenti coi quali l'idromorfone è stato confrontato in termini di efficacia analgesica e preferenza dei pazienti. Come l'ossicodone, può essere considerato una alternativa alla morfina nei pazienti che hanno bisogno di alte dosi di morfina o presentano effetti indesiderati intollerabili con la morfina orale a rilascio controllato.
Dose: la dose iniziale deve essere 4-8 mg al giorno in unica somministrazione. Nei pazienti già in trattamento con oppiacei utilizzare la tabella di conversione. Fare sempre la profilassi della stipsi. In caso di dolore non controllato aumentare la dose ogni due giorni.
Gli aumenti devono essere dal 25% al 100% dell'attuale dose giornaliera. La somministrazione concomitante di agonisti/antagonisti della morfina (buprenorfina, pentazocina) può comportare la riduzione dell'effetto analgesico).
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

KETOROLAC (Toradol) fl 10,30 mg; cpr; gtt

*Indicazioni:*dolori di varia origine.
*Effetti indesiderati:*disturbi psichiatrici, infezioni,disturbi dell'orecchio, del metabolismo, gastrointestinali, cutanei ecc.
Interazioni: evitare l'uso concomitante con steroidi.
Dose: da 10 mg al die a 90 mg die - dose massima.
Viene prescritto prevalentemente per via intramuscolare quando è necessaria la somministrazione di un FANS per via parenterale. Può essere

associato agli oppioidi nel dolore moderato - grave. E' compatibile in infusione con altri farmaci come la morfina cloridrato. E' localmente ben tollerato, non determina irritazione nella sede di inoculo. Il ketorolac può essere associato ad Inibitori di Pompa Protonica per prevenire emorragie digestive; dose massima utilizzata : 90 mg/die. Da utilizzare con cautela nei pazienti anziani (>75aa) e nell' insufficienza renale.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia C.

LEVOPROMAZINA (Nozinan) cpr 25, 100 mg.

Meccanismo d'azione: è una fenotiazina con effetto sedativo e antiemetico . E' un potente antagonista dei recettori 5-HT2 e dei recettori ID2 e alfa2. Presenta una marcata attività analgesica.
Azione Farmacologia: Il picco viene raggiunto dopo 1-4 ore dalla somministrazione orale e 30-60 min. dopo la somministrazione i.m.L'emivita è di 15-30 ore. Viene metabolizzata dal fegato.
Indicazioni: viene utilizzato nell'agitazione del paziente oncologico e terminale. Nel trattamento del vomito e del singhiozzo intrattabile. Può essere utilizzato come adiuvante nel trattamento del dolore.
Effetti indesiderati: può causare ipotensione posturale, reazioni extrapiramidali e secchezza delle fauci.
Dose: per nausea e vomito 2-6,25 mg i.m. Per l'agitazione iniziare con 6,25 mg poi modificare in base alla risposta ottenuta.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

LEVOSULPIRIDE (Levopraid) cp 25 mg, gtt 25 mg/ml, fiale 25 mg

Meccanismo d'azion: somministrato per via orale il picco plasmatico viene raggiunto in 3 ore. Ha una azione antidopaminergica, sia a livello centrale che periferica.
Indicazioni: trattamento della nausea e del vomito.
Effetti indesiderati: per dosaggi elevati possono manifestarsi sintomi extrapiramidali. Non somministrare nei cardiopatici, con psicofarmaci, epilessia e psicosi.
Dose: 1 cp x 3 die, 15 gtt x 3 die, 1 fl 2-3 volte die. Somministrabile e.v, i.m. e sottocute.

MEGESTROLO ACETATO (Megace, Megestril, Meprogest) cpr 160 mg

Meccanismo d'azione: è un antiprogestinico che aumenta l'appetito e l'anabolismo provocando un aumento di peso.
Azione Farmacologia: Il picco plasmatico si ottiene dopo 2 ore. L'emivita varia da 13 a 15 ore.
Indicazioni: anoressia, cachessia in paziente neoplastico con aspettativa di vita di almeno due - tre mesi.
Effetti indesiderati: ritenzione di liquidi.
Dose: 160mg x3 die.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

METADONE (Eptadone) cpr 5,10,20,30,40,80; scir. 0,1-5, 0,3%, 0,5%; fl 10mg.
Meccanismo d'azione: Induce analgesia attivando i recettori mu e k. E inibisce gli interneuroni e neuroni che intervengono nella trasmissione ai centri superiori.
Azione Farmacologia: Un dose di 1-2 mg di metadone corrisponde a una dose di 10 mg di morfina. Ha un buon legame con le proteine plasmatiche - 860-90%) e una buona biodisponibilità. E' metabolizzato a livello epatico ed escreto dai reni e dall'intestino.
Indicazioni: si utilizza in alternativa alla morfina.
Effetti indesiderati: stipsi, nausea, vomito sonnolenza, mioclono, ritenzione urinaria.
Dose: si inizia con il 10% della dose di morfina assunta dal paziente fino ad arrivare alla dose max di 40mg ogni 3 ore.
Ricetta non ripetibile, concedibile in fascia A

METILPREDNISOLONE (Solumedrol) fl iv 125, 500, 1000, 2000 mg.
*Indicazioni:*in tutti i casi in cui si richiedono i glucocorticoidi.
*Effetti indesiderati:*alterazione del bilancio idroelettrolitico, complicanze gastrointestinali, metaboliche, ossee.
*Dose:*30 mg/Kg in 30 min.Può essere ripetuta.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

METOCLOPRAMIDE (Plasil) cp 10 mg; scir. 0,1%; gtt 0,4%; fl 5 mg/ml i.m/e.v.

Meccanismo d'azione: aumenta la motilità del tratto gastrointestinale prossimale, accelera lo svuotamento gastrico e il transito intestinale. Aumenta il tono dello sfintere esofageo inferiore. Antagonizza i recettori dopaminergici centrali e periferici.
Azione Farmacologia: Viene ben assorbita per via orale. L'eliminazione è per via urinaria.
Indicazioni: Nausea e vomito. Reflusso gastroesofageo, pirosi gastrica, singhiozzo da stasi gastrica.
Effetti indesiderati: sonnolenza, stato depressivo, stanchezza, sintomi extrapiramidali. Precauzione con sedativi, ipnotici, tranquillanti e fenotiazine.
Dose: 10 mg 2-3 volte die per os o i.m/e.v, oppure 30-60 mg sottocute.
Ricetta ripetibile, concedibile solo in fiale in fascia A.
*Nota informativa di Farmacovigilanza:*la metoclopramide deve essere impiegata per uso a breve termine. Le dosi per via endovena devono essere in bolo lento – almeno 3 min. La dose massima nelle 24 ore è 30 mg (o di 0,5 mg/Kg di peso corporeo) per via orale, rettale, endovenosa e intramuscolare. La durata massima di trattamento raccomandata è di 5 giorni (22-01-14).

METRONIDAZOLO (Flagyl) cps, gel 1% topico, crema 0,75% topica, candelette vag.; 250 mg,fl 500 mg.

Meccanismo d'azione: è un agente antiprotozoario e antibatterico. Molto attivo su batteri anaerobi.
Azione Farmacologia: ben assorbito per via orale con emivita di 8 ore.
Indicazioni: infezioni da batteri anaerobici della cute o mucose.
Effetti indesiderati: nausea, crampi addominali e diarrea. Cautela nei paz. In trattamento con anticoagulanti ed epatopatici. Non associare all'alcool.
Dose.
Infezioni della cute: 3 applicazioni die.
Infezioni delle mucose mucose : sciacquare con soluzione orale (cpr 250 mg in 100 ml acqua).
Infezioni generali usare la vie e.v.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

MIDAZOLAM (Ipnovel) fl 5 mg/ml i.m/e.v.

Meccanismo d'azione: ha un'azione sedativa, ansiolitica, miorilassante e antiepilettica.
Azione Farmacologia: somministrato i.m. manifesta la sua azione dopo 15 min. raggiungendo l'acme dopo 30-60 min. Per via e.v. l'effetto si ha dopo 3-5 min. Somministrabile sottocute.
Indicazioni: si utilizza per provocare sedazione in situazioni di stress o in pazienti terminali. Utile nel delirio non responder ai neurolettici.
Effetti indesiderati: cefalea, depressione respiratoria(per via e.v.).
Dose: 5 mg pazienti < 60 anni; 2-3 mg pazienti > 60 anni. In somministrazione SC 5 mg/ 24 ore. Max20 mg/24 ore. In sedazione terminale 2,5 mg e.v in 2 minuti.
Solo uso ospedaliero.

MORFINA (MS Contin, Skenan, Oramorfh) cpr 10,10,30,60, 100 mg ; cps retard 10,30,60,100 mg; scir. 2 mg/ml; fl 10,20 mg/ml.

Meccanismo d'azione: agisce attivando i recettori mu e k. Inibisce le vie di trasmissione ai centri corticali superiori.
Azione Farmacologia: è rapidamente assorbita dal tratto gastrointestinale.Per via orale l'azione inizia dopo 15-60 min. per le preparazioni normali e di 30-60 min. per le preparazioni a rilascio controllato. La durata è di 2-7 ore. Solo in piccole quantità passa la barriera encefalica. L'eliminazione è per via renale.
Indicazioni: dolore da moderato a grave. Edema polmonare acuto, tosse e dispnea nel paziente oncologico.
Effetti indesiderati: stipsi, nausea, vomito, miosi, mioclono, ritenzione urinaria e rara depressione respiratoria. Precauzione in associazione con fenotiazine.
Dose: la titolazione della dose viene effettuata con oramorfh ogni 4 ore fino a quando non si raggiunge la dose ottimale, poi si può passare alla dose retard in due somministrazioni. Le dosi necessarie per il controllo del dolore sono strettamente individuali e possono andare da 60 a più di 1000mg die, se non si manifestano effetti collaterali. Importante è utilizzare dall'inizio della terapia analgesica un lassativo per la stipsi. Nel caso di tosse e dispnea si può utilizzare la morfina in aerosol 2,5 mg in 2,5 ml sol. Fisiologica ogni 4-6 ore. Somministrabile sottocute.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

NISTATINA (Mycostatin) cpr 500.000 U.I.; sosp. Orale 100.000 U.I./ml.

Meccanismo d'azione: macrolide simile all'anfotericina B con azione antifungina

Azione Farmacologia: non viene assorbita dal tratto gastrointestinale e viene escreta con le feci.

Indicazioni: candidosi orale

Effetti indesiderati: nausea.

Dose: cpr 500x3 die; sosp. os 4-6 ml x 3 die.

Ricetta ripetibile, concedibile in fascia C.

OCTREOTIDE (Sandostatina) fl 10,20,30 mg

Indicazioni:tumori endocrino-gastro-pancreaticvi, acromegalia, e altri tumori .

Effetti indesiderati:gastrointestinali.

Dose: iniziare con 25 mese per tre mesi.

Ricetta ripetibile, concedibile in fascia C.

ONDANSETRON (Zofran) cpr 4, 8 mg; scir. 4 mg/ml; fl 2 mg/ml i.m/e.v

Meccanismo d'azione: E' un antagonista selettivo dei recettori 5-HT3.

Azione Farmacologia: il suo effetto inizia entro 30 min dopo somministrazione e.v. , il picco entro 1 h e l'effetto dura 12-24 ore. Per via orale raggiunge il picco entro 2 ore. E' eliminato con le urine.

Indicazioni: nausea e vomito da chemioterapia, radioterapia e nei pazienti terminali.

Effetti indesiderati: stipsi, cefalea, rash cutaneo.

Dose: per via orale: 4-8 mg x2die; per via e.v. 8 mg in 50 ml fisiol. in 15 min. per via SC: 8-12 mg/24 ore.

Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A con nota Aifa.

OXICODONE (Oxicontin) rilascio immediato: cpr a rilascio controllato 5, 10, 20,40 mg.

Meccanismo d'azione: oppioide molto potente con effetto analgesico. Si lega ai recettori K, mu delta.
Azione Farmacologia: è bene assorbito dal tratto gastrointestinale e presenta una elevata biodisponibilità (87%). L'effetto inizia dopo 15-30 min. e il picco a 1 ora. L'effetto dura 3-6 ore per le cp a rilascio immediato e 12 ore per quelle a rilascio controllato.
Indicazioni: dolore moderato-grave e dolore da metastasi ossee.
Effetti indesiderati: stipsi, sonnolenza, nausea.
Dose: cp 5 mg x 4 die poi aumentare fino al raggiungimento del dosaggio ottimale, quindi passare alla formulazione a rilascio controllato 2 volte al giorno.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

OXICODONE CLORIDRATO/PARACETAMOLO (Depalgos) cpr 5+325, 10+325, 20+325 mg.
Meccanismo d'azione:
L'ossicodone è un antagonista oppioide completo con azione simile alla morfina. Presenta affinità per i recettori, K, mu, delta. Il paracetamolo è un debole inibitore della biosintesi delle prostaglandine. Ha una elevata biodisponibilità (87%) e una bassa emivita (3,5 ore).
Indicazioni: dolore oncologico da moderato e grave.
Controindicazioni: insufficienza epatica, renale e respiratoria grave. Ileo paralitico. Evitare l'assunzione in concomitanza di farmaci inibitori delle monoaminossidasi, antidepressivi triciclici e inibitori del reuptake della serotonina.
Interazioni: gli effetti depressori sul SNC potrebbero essere potenziati dall'assunzione concomitante di altri oppiacei, fenotiazine, sedativi. Nei pazienti anziani iniziare con il dosaggio più basso.
Effetti collaterali: stipsi, confusione, sonnolenza, nausea e vomito. Numerosi sono i disturbi che si possono presentare a carico dei vari apparati.
Dose: Nei pazienti che ricevono oppiacei per la prima volta iniziare con la dose più bassa, nei pazienti già trattati con altri oppiacei la dose va personalizzata. La dose può essere aumentata gradatamente in 3-4 somministrazioni giornaliere fino a raggiungere un adeguato controllo del dolore.

Non superare la dose massima giornaliera di 4000 mg di paracetamolo e 80 mg di ossicodone.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

OXICODONE CLORIDRATO + NALOXONE (Targin) cp 5/2,5, 10/5, 20/10, 40/20 R.P.

Meccanismo d'azione: Ossicodone e naloxone hanno un'affinità per i recettori oppioidi kappa, mu e delta del cervello, midollo spinale ed organi periferici (ad esempio l'intestino).
Azione Farmacologia: Ossicodone agisce come un agonista del recettore oppioide e produce sollievo dal dolore legandosi ai recettori oppioidi endogeni del SNC. , al contrario, naloxone è un antagonista puro che agisce su tutti i tipi di recettori oppioidi.
Indicazioni: Dolore medio grave.
Controindicazioni: grave depressione respiratoria con ipossiemia e/o ipercapnia. Malattia polmonare ostruttiva grave. Cuore polmonare. Asma bronchiale grave. Ileo paralitico non indotto da oppioidi. Compromissione epatica moderata o grave.
Effetti indesiderati. Comparsa di diarrea, tolleranza e dipendenza fisica. Sindrome da astinenza da interruzione brusca , diminuzione/perdita dell'appetito, irrequietezza, alterazioni dell'umore, ipotensione, vertigini, prurito, reazioni cutanee, iperidrosi, singhiozzo, disuria (reazioni comuni).
Dose: La dose iniziale abituale per un paziente mai trattato con oppioidi è di 10 mg/5 mg di ossicodone cloridrato/naloxone cloridrato, ad intervalli di 12 ore. La dose massima giornaliera è di 80 mg di ossicodone cloridrato e 40 mg di naloxone cloridrato.
Ricetta non ripetibile, concedibile in fascia A con TDL.

PARACETAMOLO (Acetamol, Efferalgan, Tachipirina) cpr 500, 1000mg.

*Meccanismo d'azione:*è un analgesico che agisce inibendo la cicloossigenasi cerebrale e prevenendo la sintesi di prostaglandine nel SNC.
Azione Farmacologia: Viene assorbito dal tratto gastrointestinale. Agisce in 5-10 min. dalla somministrazione ed è efficace per 3-4 ore. Passa la barriera ematoencefalica e viene metabolizzato dal fegato.
Indicazioni: dolore di lieve entità, cefalea, febbre.

Effetti indesiderati: ad alte dosi (10 g) può dare epatotossicità.
Dose: 1 cpr per 3-4 volte al giorno. Dose massima 4 g.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia C.

PARACETAMOLO+CODEINA (Co-efferalgan, Codamol, Tachidol) cpr 500+30 mg.

*Indicazioni:*antipiretico e analgesico.
Controindicazioni: anemia emolitica e grave insufficienza epatica. Controindicata nei pazienti con deficit di G6PD. Con anticoagulanti si consiglia di ridurre le dosi. La codeina è controindicata nell'insufficienza respiratoria e può provocare: sonnolenza, stipsi, nausea , vomito, broncospasmo e depressione respiratoria.
Dose: 1-2 cpr a seconda dell'entità del dolore 1-3 volte al giorno a intervalli di almeno 4 ore. Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

PREGABALIN (Lyrica) cpr 25,50,75,100, 150, 300 mg.

*Indicazioni:*dolore neuropatico centrale e periferico.
Interazioni: poiché viene escreto immodificato nelle urine , subisce un metabolismo trascurabile nell'uomo, non inibisce il metabolismo dei farmaci in vitro e non si lega alle proteine plasmatiche, è improbabile che causi o subisca interazioni farmacologiche.
*Effetti indesiderati:*le reazioni avverse più comuni sono:capogiri e sonnolenza
Dose:da 150 a 600 mg die in 2-3 somministrazioni.Si può iniziare da 150 mg die. In base alla risposta individuale ed alla tollerabilità del paziente dopo una settimana il dosaggio può essere aumentato a 300 mg al giorno. Il dosaggio massimo di 600 mg al giorno può essere raggiunto dopo un'ulteriore settimana.
Il farmaco viene eliminato per via renale.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A con nota Aifa..

PROMETAZINA (Farganesse, Allerfen) cnf 25 mg, scir. 0,1% fl 25mg/ml.

Meccanismo d'azione: è un antistaminico, sedativo, antiemetico, anticolinergico.

Azione Farmacologia: ben assorbito per via orale, agisce entro 20 min. e l'azione persiste per 4-6 ore.
Indicazioni: nausea e vomito. Controllo dell'ipertono posturale.
Effetti indesiderati: sedazione e rari sintomi extrapiramidali.
Dose: 25 mg una o più volte al giorno.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia C.

QUETIAPINA (Seroquel) cpr 25,100,200 mg
*Indicazioni:*psicosi acute e croniche.
Controindicazioni: insufficienza epatica: ,in tal caso la dose dovrebbe essere più bassa. L'incremento della dose dovrebbe avvenire di 25 mg die.
*Effetti indesiderati:*sonnolenza, vertigini, secchezza delle fauci, stipsi, tachicardia, ipotensione ortostatica.
Dose: si inizia con 50 mg il 1° giorno per poi aumentare di 50 mg die fino a 300 mg. Dose 150-750 mg die. Attenzione negli anziani. L'incremento deve essere graduale iniziando dalla dose più bassa.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A con Piano Terapeutico.

SALBUTAMOLO (Ventolin) aerosol dosato 20 mg
*Indicazioni:*asma bronchiale , BPCO con componente ostruttiva.
Effetti indesiderati:
Dose:A. e B. fino a 1-2 inalazioni 4 volte al giorno
Effetti indesiderati: tremore, cefalea, tachicardia, insonnia, palpitazioni e aritmie.
Interazioni: evitare l'associazione con B bloccanti come il propanololo e gli anti Mao. Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

SUCRALFATO (Sucralfin, antepsin ecc.) cpr 1 g, 2 cp mastic.; bust. 2 g.
Meccanismo d'azione: agisce localmente sulla mucosa dello stomaco proteggendola dagli insulti.
Azione Farmacologica: E' poco solubile e viene assorbito in piccola parte dal tratto gastroenterico.
Indicazioni. : Ulcera peptica, mucositi, esofagiti da reflusso, gastrite.
Effetti indesiderati: stipsi.

Dose: 1 cpr 3-4 volte al giorno lontano dai pasti.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

TAPENTADOLO CLORIDRATO (Palexia) cp 50, 100, 150, 200, 250 mg R.P.

Meccanismo di azione: il tapentadolo a rilascio immediato, con il suo duplice meccanismo d'azione, è un analgesico ad azione centrale innovativo, dotato di attività sia di agonista del recettore oppioide sia di inibitore del reuptake della noradrenalina.
Azione Farmacologica: l'assorbimento orale del tapentadolo è rapido, ma un effetto di primo passaggio ne riduce la biodisponibilità per singola dose a digiuno al 32%. Solo il 20% è legato alle proteine plasmatiche; l'emivita è di 4,9 ore e la somministrazione orale ogni 6 ore consente di raggiungere lo steady-state a 25-30 ore.
Controindicazioni: sono le stesse degli oppiacei. In caso i disfunzione epatica moderata è indicata una riduzione di dosaggio mentre è controindicato in pazienti con insufficienza epatica e renale grave o trattati con inibitori delle monoaminossidasi (IMAO). Asma bronchiale, ipercapnia, ileo paralitico, intossicazione da alcool, ipnotici, sostanza psicotrope. Evitare l'associazione di SSRIs.
Indicazioni: Il prodotto e' indicato per il trattamento, negli adulti, del dolore cronico severo che non puo' essere trattato in modo adeguato solo con analgesici oppioidi.
Effetti indesiderati: nausea, vertigini, vomito e sonnolenza.
Dose: Inizio della terapia in pazienti che, al momento, non stanno assumendo analgesici oppioidi: occorre che i pazienti inizino il trattamento con singole dosi da 50 mg di tapentadolo compressa a rilascio prolungato somministrate due volte al di'. Aumentare la dose di 50 mg ogni 3 gg se necessario. Con l'improvvisa interruzione del trattamento, possono verificarsi sintomi di astinenza.
Può essere assunto a digiuno o a stomaco pieno.
Ricetta non ripetibile, concedibile in fascia A.

TRAMADOLO CLORIDRATO (Contramal, Fortradol, Fraxidol) cpr 50,100, 150, 200 mg; gtt 10%, fl 50 mg/ml i.m/e.v.

Meccanismo d'azione: è un analgesico con azione agonista oppioide. Ha una bassa affinità per i recettori mu.
Azione Farmacologia: ha una biodisponibilità dl 68% alla prima dose e poi del 100% alle dosi successive. L'effetto analgesico inizia dopo 1 ora ed il picco dopo 2 ore. Ha uno scarso legame con le proteine(20%) e viene metabolizzato a livello epatico.
Indicazioni: dolore lieve e moderato.
*Effetti indesiderati: v*ertigini, nausea, instabilità sudorazione, stipsi, secchezza delle fauci, sedazione. Cautela nei pazienti con crisi convulsive.
Dose: per via orale: 50-100 mgx4-6 volte die. Max 400 mg/die. Per via parenterale 50-100 mg ripetuti se necessario. Somministrabile sottocute.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

SCOPOLAMINA (Transcop) cerotti: 1,5 mg.
Indicazioni: chinetosi
*Effetti indesiderati:*secchezza delle fauci, sonnolenza.
*Dose:*1 cerotto ogni 2-3 giorni retroauricolare.
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia C.

TROPISETRONE (Navoban) fl 2 mg, cp 5 mg.
Meccanismo d'azione: antagonista della serotonina (5-HT3).
Indicazioni: nausea e vomito**.**
Effetti indesiderati: cefalea, stitichezza**.**
Dose: 1 fl o cpr al die
Ricetta ripetibile, concedibile in fascia A.

Note

L'Agenzia italiana del farmaco (**AIFA**) è l'istituzione pubblica competente per l'attività regolatoria dei farmaci in Italia. L'Agenzia svolge tutte le attività legate al processo regolatorio relative al farmaco, dalla registrazione e autorizzazione all'immissione in commercio al controllo delle officine produttive e della qualità di fabbricazione; dalla verifica della sicurezza e

appropriatezza d'uso alla negoziazione del prezzo, dall'attribuzione della fascia di rimborsabilità alle attività di Health Technology Assessment (HTA). http://www.agenziafarmaco.gov.it

La Farmacovigilanza (**FV**) definisce i programmi - spesso pubblici e di rilevanza pubblica - per il controllo e la sorveglianza dei farmaci in commercio. Essa è generalmente di competenza delle autorità sanitarie nazionali ed internazionali preposte. La farmacovigilanza può considerarsi, dunque, un sistema di monitoraggio permanente, e costituisce propriamente la Fase IV della sperimentazione farmaceutica (post - marketing). http://www.farmacovigilanza.org

L'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci (AIC) succede ad un sistema articolato di sperimentazioni cliniche – di fase I, fase II e fase III – attraverso il quale si passa dalla verifica su pochi pazienti a studi via via più ampi, in grado di dare una ragionevole probabilità che l'uso di un farmaco abbia un profilo beneficio-rischio favorevole. Tuttavia, al momento dell'immissione di un farmaco sul mercato sono note solo una parte delle informazioni di efficacia e di sicurezza relative ad esso, e ciò è soprattutto vero per quanto riguarda la sicurezza.

La valutazione continua delle informazioni relative alla sicurezza dei farmaci e tutte le attività finalizzate ad assicurare un rapporto rischio/beneficio dei farmaci in commercio favorevole per la popolazione rientrano nell'ambito della ***farmacovigilanza.*** I dati sulla sicurezza dei farmaci vengono ricavati da differenti fonti: segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse, studi, letteratura scientifica, rapporti inviati dalle industrie farmaceutiche, ecc.

Note informative

Sono informazioni utili per un tempestivo aggiornamento degli operatori sanitari in merito a nuove conoscenze sull'uso dei farmaci, Le informazioni possono riguardare modifiche di alcuni aspetti prescrittivi, nuove conoscenze su possibili effetti collaterali, raccomandazioni relative al corretto uso di specifiche categorie di farmaci, particolari precauzioni d'uso, la raccomandazione di porre attenzione alla possibile insorgenza di reazioni avverse, ecc.

Queste informazioni vengono comunicate tramite,una lettera (**Dear Doctor Letter**), direttamente al medico prescrittore (normalmente recapitata ai Medici di Medici Medicina Generale per posta).

Legenda

Tipo Ricetta:

SOP = Ricetta non richiesta (Farmaco Etico Senza Obbligo di Prescrizione)
OTC = Ricetta non richiesta (Farmaco Da banco)
RRL = Ricetta Ripetibile Limitativa
RR = Ricetta Ripetibile
RR1 = Ricetta Ripetibile - Validità 30 gg
RNRL = Ricetta Non Ripetibile Limitativa
RNR = Ricetta Non Ripetibile
RNR1 = Ricetta Non Ripetibile - Vale 7 gg
RMR = Ricetta Ministeriale a Ricalco
OSPL = Uso Ospedaliero Specialistico
USPL = Uso Specialistico
OSP = Distribuzione Ospedaliera

Tipo farmaco

B = Da Banco
E = Etico
H1 = Ospedaliero esitabile
G = Generico
H = Ospedaliero

Informazioni aggiuntive

AAPT = Concedibile SSN su autorizzazione ASL e copia Piano Terapeutico allegata
AIR = Assistenza integrativa regionale
CCD = Non in vendita in farmacia, ma in canali commerciali diversi.

CT = Continuità terapeutica Ospedale-Territorio (Det. AIFA 29/10/2004 All. 2)
CTPT = Continuità terapeutica Ospedale-Territorio. Prescrivibile con diagnosi e Piano Terapeutico (Det. AIFA 29/10/2004 All. 2)
D0 = Distribuzione Per Conto (Piano Terapeutico On-Line)
DA2 = Riportare i dati acquirente (nome, cognome, documento di identità) su ricettario privato. Conservare per due anni (L. 38/10). Comunicazione Ordine Provinciale dei Medici (DM 31/3/10)
DF = Distribuzione Per Conto - Concedibile in farmacia in assenza della sigla DP nella casella apposita della ricetta SSN
DPFU = Distribuzione Per Conto - Concedibile in farmacia SSN in presenza di dicitura URGENTE su ricetta
DPU1 = Distribuzione Per Conto - Concedibile SSN una confezione in presenza di dicitura URGENTE su ricetta
EH = PHT per la profilassi della TVP e continuazione terapia ospedaliera dopo intervento di chirurgia maggiore ortopedica o generale.
IP = Farmaco in Importazione Parallela
MA = Farmaco soggetto a monitoraggio addizionale. Segnalare eventi avversi (Art 23 Regolamento (CE) 726/2004)
MI = Medicinale sottoposto a monitoraggio intensivo: segnalare ogni sospetto effetto indesiderato (D.L. n. 95 8/4/2003)
PA = Prescrivibile con PT AIFA dedicato
PHT = Distribuzione Prontuario Ospedale-Territorio (PHT) per conto delle ASL
PK = Piano Terapeutico AIFA dedicato web based (validità 6 mesi)
PL = PT AIFA dedicato (validità 6 mesi)
PM = Prescrivibile dopo il sesto mese di età su PT AIFA dedicato.
PS = Piano terapeutico valido o Scheda di Prescrizione regionale. Successive prescrizioni del Medico di Medicina Generale convenzionato.
PT = Prescrivibile su Diagnosi e Piano Terapeutico
PTN6 = Prescrivibile su Piano Terapeutico, valido max 6 mesi, redatto da neurologo, neuropsichiatra, geriatra.
PTNI = Bambini (di età superiore agli 8 anni) ed adolescenti:

prescrivibile su Piano Terapeutico di neuropsichiatra infantile.
PTSD = Prescrivibile su Piano Terapeutico AIFA specifico per Dronedarone
PTSE = Prescrivibile su Piano Terapeutico AIFA specifico per Eritropoietina (ex Nota 12)
PTSF = Prescrivibile su Piano Terapeutico AIFA specifico per fattori di crescita granulocitari (ex Note 30 e 30bis).
PTSI = Prescrivibile su Piano Terapeutico AIFA specifico per Interferoni (ex Nota 32)
PTSL = Prescrivibile su Piano Terapeutico AIFA specifico per Lamivudina (ex Nota 32 bis)
PTSR = Prescrivibile su Piano Terapeutico AIFA specifico per prescrizione di Ranolazina
PTTD = Prescrivibile su Piano Terapeutico di struttura sanitaria pubblica o privata autorizzata, per il trattamento di disassuefazione da tossicodipendenza
QS = Quote di spettanza sul prezzo di vendita al pubblico al netto IVA: per le aziende farmaceutiche 58,65 per cento, per i grossisti 6,65 per cento e per i farmacisti 26,7 per cento (D.L. n.39 del 28/4/09 e D.L. n. 78 del 31/5/10).
SM = Obbligatoria la compilazione di scheda di monitoraggio AIFA per le prescrizioni SSN
ST = Farmaco stupefacente trasportabile in Italia e all' estero senza necessità di certificazione medica (D.M. 16 Nov. 2007, All. 2, Art. 4)
VD = Vendita destinata esclusivamente ai dentisti.
VM = Non utilizzare al di sotto dei 12 anni1.

Da circa 40 anni l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha avviato un programma di monitoraggio delle reazioni avverse ai farmaci (ADR), che consiste nella compilazione di un'apposita scheda da parte di un professionista sanitario che osserva, nell'ambito della propria pratica quotidiana, un evento che egli sospetta essere dipendente da un farmaco.
Tale scheda deve essere inviata ai centri di farmacovigilanza e le informazioni in essa contenute, vengono convogliate, attraverso una

rete informatizzata – la Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) – per l'Europa all' Agenzia Europea del Farmaco (EMEA) e per tutti i Paesi all'OMS. **.** La segnalazione per gli operatori sanitari (medici, farmacisti, infermieri, etc.) è un dovere sia dal punto di vista deontologico sia da quello normativo e deve essere fatta anche quando esiste un semplice sospetto della responsabilità del farmaco e per qualsiasi reazione avversa sia essa grave o non grave, inattesa o attesa.

Bibliografia

1. American Society of Clinical Oncology. Reimbursement for cancer treatment: coverage of off-label drug indications. J Clin Oncol 2006; 24: 3206–3208.
2. Ahmedzai S, et al. Transdermal fentanyl versus sustained release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy and quality of life. *J Pain Symptom Manage* 1997; *13*: 254-261.
3. AIFA. Off-label BIF XIII numero 3. 2006.
4. Anon. La perfusion sous-cutanée. Efficace pour réhydrater des patients âgés modérément déshydratés. *La Revue. Prescrire* 2004; *250*:372-6.
5. Anderson SL, Scott TS. Continuous subcutaneous infusion of opiates at end-of-life. *Ann Pharmacother* 2004; *38*:1015-23.
6. Bennett M. Death rattle: an audit of hyoscine (scopolamine) use and review of management.
7. Pain Symptom Manage 1996; 12:229-33.
8. Bennett M et al. Using antimuscarinic drugs in the management of death rattle: evidence base.
guidelines for palliative care. Palliative Medicine 2002; 16:120.
9. Bennett M, et al. Using anti-muscarinic drugs in the management of death rattle: evidence-based guidelines for palliative care. *Palliat Med* 2002; *16*: 369-74.

10. Bruera E, et al. A randomised controlled trial of local injections of hyaluronidase versus placebo in cancer patients receiving subcutaneous hydration. *Ann Oncol* 1999; *10*:1255-58.
11. Bruera E, et al. Clinical efficacy and safety of a novel controlled-release morphine suppository and subcutaneous morphine in cancer pain: a randomized ev aluation. *J Clin Oncol* 1995; *13* (6): 1520-1527.
12. Bruera E, et al. Use of the subcutaneous route for administration of narcotics in patients with cancer pain. *Cancer* 1988; *62:* 407-411.
13. Bruera E. Opioid rotation in patients with cancer pain: a retrospective comparison of dose ratios between methadone, hydromorphone, and morphine. *Cancer* 1996; *78*: 852-57.
14. Chandler SW, et al. Combined administration of opioids with selected drugs to manage pain and other cancer symptoms : initial safety screening for compatibility. *J Pain Symptom Manage* 1996;*12*:168-171.
15. Christie JM, et al. Dose-titration, multicenter study of oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough pain in cancer patients using transdermal fentanyl for persistent pain. *J Clin Oncol* 1998; *16*: 3238-3245.
16. Coyle N, et al. Character of terminal illness in the advanced cancer patient: pain and other symptoms during the last 4 weeks of life. *J Pain Symptom Manage* 1990; *5*: 83-89.
17. Constans T, et al. Hypodermoclysis in dehydrated elderly patients. *J Palliat Care* 1991, *7*:10-12.
18. Control of pain in patients with cancer. SIGN (2000). http://www.sign.ac.uk/pdf/sign44.pdf.
19. Culshaw J, Kendall D, Wilcock A, et al. Off label prescribing in palliative care: a survey of independent prescribers. Palliat Med. 2012.
20. Dresser R, Frader J. Off-label prescribing: a call for heightened professional and government oversight. J Law Med Ethics 2009;37:476-86.

21. Eisenach JC, et al. Epidural clonidina analgesia for intractable cancer pain. The epidural clonidine Study Group. *Pain* 1995; *61*: 391-399.
22. Eidelman A, et al. Topical anesthetics for dermal instrumentation: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Emerg Med* 2005; *46*:343-51.
23. Eguale T, Buckeridge DL, Winslade NE, et al. Drug, patient, and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. Arch Intern Med 2012;28:781-85.
24. Ferry M, et al. Subcutaneous infusion or hypodermoclysis: a practical approach. *J Am Geriatr Soc*1999; *47*:93-6.
23. Farrand S, Campbell AJ. Safe, simple subcutaneous fluid administration. *Br J Hosp Med* 1996;*55*:690-2.
25. Gluck SM. Hypodermoclysis revisited. *JAMA* 1982; *248*:1310-11. 16.
26. Hamon M, et al. [Neuropathic pain. Physiopathological mechanisms and therapeutic perspectives] Bull Acad Natl Med. 2008 May;192(5):921-6; discussion 926-8. French.
27. Hall EJ, Sykes NP. Analgesia for patients with advanced disease: 2. *Postgrad Med J* 2004; *80*:190-5.
28. Khdour MR, Hallak HO, Alayasa KS, et al.Extent and nature of unlicensed and off-labelInt J Clin Pharm 2011;33:650-5.
29. Kalso E, et al. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double blind cross-over study. *Pain* 1996;*67:* 443-449.
30. Kaiko RF, et al. The bioavailability of morphine in controlled-release 30-mg tablets per rectum compared with immediate-release 30-mg rectal suppositories and controlled-release 29. -mg oral tablets*. Pharmacother* 1992; *12* (2): 107-113.
31. Mishra S, et al. Management of neuropathic cancer pain following WHO analgesic ladder: a prospective study. Am J Hosp Palliat Care. 2008 Dec-2009 Jan;25(6):447-51.
32. Mercadante Sebastiano e RipamontiCarla, Medicina e cure palliative in oncologia – Aspetti clinici, assistenziali e organizzativi, Milano, Masson editore, 2002.

33. Mercadante S et al. Medical treatment for inoperable malignant bowel obstruction: a qualitative systematic review. J Pain Symptom Manage 2007; 33:217-23.
34. Mi.selli M, Zanfi D. Fentanyl transdermico. l*Informazioni sui Farmaci* 1997; *21*: 7-9. Morichon E. Guide pour l'Administration de Médicaments par Voie Sous-Cutanée. *Bulletin d'Information du médicament et de pharmacovigilance* 2006; *128*.
35. Myers KG, Trotman IF. Use of ketorolac by continuous subcutaneous infusion for the control of cancer-related pain. *Postgrad Med J* 1994; *70*:359-62.
36. Middleton RK, Lyle JA, Berger DL. Ketorolac continuous infusion: a case report and review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 1996; *12*:190-4.
37. Maloney CM, et al. The rectal administration of MS Contin : clinical implications of use in end stage cancer. *Am J Hospice Care* 1989; *6* (4): 34-35.
38. Mc Quay H. Opioids in pain management. *Lancet* 1999;*353*:2229-32.
39. O'Connor AB. Neuropathic Pain: Quality-of-Life Impact, Costs and Cost Effectiveness of Therapy. Pharmacoeconomics. 2009;27(2):95-112.
40. Off-label use of drugs in pain medicine and palliative care: an algorithm for the assessment of its safe and legal prescription. Pain Pract 2008;8:157-63.36.
41. Osborne R, et al. Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: demonstration of the importance of the active metabolite morphine 6-glucuronide.*Clin Pharmacol Ther* 1990; *47*: 12-19.
42. Oliver DJ. The use of the syringe driver in terminal care. *Br J Clin Pharmacol* 1985; *20*:515-516.
43. Prodigy. Palliative care- nausea, vomiting, malignant bowel obstruction. http://www .prodigy.nhs. uk/palliative_care nausea_vomiting_malignant_bowel_obstruction/view_whole_guidance.

44. Prescribing in palliative care. British National Formulary 52, September 2006, pag. 14-18.
45. Prodigy. Palliative care respiratory secretions at the end of life.http://www.cks.library.nhs.uk/palliative_care_secretions /view_whole_guidance.
46. Pitorak EF. Pain control with sublingual or buccal morphine. *Oncol Nurs Forum* 1991; *18 (5*): 941-5.
47. Ripamonti C, et al. Rectal methadone in cancer patients with pain.A preliminary clinical and pharmacokinetic study. *Ann Oncol* 1995;*6:*841-843.
48. Payne R, et al. Quality of life and cancer pain : satisfaction and side effects with trandermal fentanyl versus oral morphine*. J Clin Oncol* 1998; *16*: 1588-1593.
49. Swanson G, et al. Patient-controlled analgesia for chronic cancer pain in the ambulatory setting: a report of 117 patients*. J Clin Oncol* 1989; *7*: 1903-1908.
50. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribingamong office-based physician.Arch Inter Med 2006;166:1021-6.
51. R.F. Craven e C.J. Hirnle, Principi fondamentali dell'assistenza infermieristica – Promuovere la salute – vol. 1, Milano,Casa Editrice Ambrosiana, 2002.
52. F. Craven e C,J. Hirnle, Principi fondamentali dell'assistenza infermieristica – Sostegno delle funzioni fisiologiche – vol. 2, Milano, Casa Editrice Ambrosiana, 2002.
53. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians.m Arch Intern Med. 2006 May 8;166(9):1021-6.
54. Sasson M, Shvartzman P. Hypodermoclysis: an alternative infusion technique. *Am Fam Physician*2001; *64*:1575-8.
51. Schen RJ, Edelstein-Singer M. Hypodermoclysis in the home. *J Am Geriatr Soc* 1984; *32*:944.
55. Sleasak G, et al. Comparison of subcutaneous and intravenous rehydration in geriatric patients: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2003; *51*:155-60.

56. SchenRJ,Singer-EdelsteinM.Hypodermoclysis. *JAMA* 1983; *250*:1694-5.54.Schen RJ, Arieli S. Administration of potassium by subcutaneous infusion in elderly patients. *BMJ*1982; *285*:1167-8.
57. Toscani F, Di Giulio P, Campi R, et al. End of Life Observatory Research Group Off-Label prescriptionsin Italian hospices: a national survey. J Pain Symptom Manage. 2009;38:365-71.
58. Turner T, Cassano AM. Subcutaneous dextrose for rehydration of elderly patients an evidence-based review. *BMC Geriatr* 2004; *4*:2.
59. Tscheng DZ. Sialorrhea – therapeutic drug options. Ann Pharmacother 2002; 36: 1785-90.
60. Tassinari D et al. Treating scialorhea with transdermal scopolamine. Supportive Care Cancer2005; 13:559-61.
61. To TH, Agar M, Shelby-James T, et al. Off-label prescribing in palliative care - a cross-sectional national survey of Palliative Medicine doctors. Palliat Med. 2012.
62. Verma AK, DaSilva JH, Kuhl DR. Diuretic effects of subcutaneous furosemide: a randomised pilot study. *Ann Pharmacother* 2004; *38*:544-9.
63. Verhagen CC, Niezink AG, Engels YY, et al.
64. Waler A. e Croline N.L., Manuale di cure palliative nel cancro – Milano, CIS Editore, 2003.
65. Ventafridda V, et al. The importance of subcutaneous morphine administration for cancer control.*Pain Clin* 1986; *1*:47-55.
66. Vainio a, et al. Opioid treatment for radiating cancer pain: oral administration vs epidural techniques. Acta *Anesthesiol Scand* 1988; *32*: 179-185.
67. Zech DFJ, et al. Transdermal (TTS) fentanyl in cancer pain management. *Progress Palliative Care*1994; *2*: 37-42.

Steroidi, equivalenza potenza antiinfiammatoria e dosaggi				
	Relativa potenza anti-infiammatoria	Equivalenza dosaggio (mg)	Capacità ritenzione di sodio	Emivita (ore)
Cortisone	0.8	25	0.8	8-12
Idrocortisone	1	20	1	8-12
Prednisone	4	5	0.8	12-36
Prednisolone	4	5	0.8	12-36
MetIlprednisolone	5	4	0.5	12-36
Triamcinolone	5	4	0	12-36
Betametasone	25	0.75	0	36-72
Desametasone	25	0.75	0	36-72

Equivalenza dei cortisonici

4 mg di metilprednisolone corrispondono a	
25 mg	Cortisone
20 mg	Idrocortisone
6 mg	Deflazacort
5 mg	Prednisone
5 mg	Prednisolone
4 mg	Triamcinolone
2 mg	Parametasone
0,75 mg	Desametasone
0,75 mg	Betametasone

Attività antinfiammatoria e dosaggi terapeutici dei cortisonici

Farmaco	Attività antinfiammatoria	Dosaggio
Idrocortisone	1	4-5 mg/Kg ogni 4-6 ore
Prednisone	4	10-15 mg mantenimento
Metilprednisone	5	2-5 mg/ogni 4-6 ore(4-80 mg /die)
Desametasone	25	In media 4-8 mg die
Betametasone	30	0,2 mg/kg per 3-4-volte al dì(1-8-mg/die)

Tabelle equivalenti degli steroidi														
Idrocortisone (Flebocortid)	**20**	**40**	**60**	**80**	**100**	**120**	**140**	**160**	**200**	**400**	**625**	**2.500**	**5.000**	**10.000**
Prednisone (Deltacortene)	5	10	15	20	25	30	35	40	50	100	156	625	1.250	2.500
Prednisolone	5	10	15	20	25	30	35	40	50	100	156	625	1.250	2.500
Triamcinolone (Ledercort)	4	8	12	16	20	24	28	32	40	80	125	500	1.000	2.000
Metilprednisolone (Depo-medrol Solu-medrol Medrol Urbason)	4	8	12	16	20	24	28	32	40	80	125	500	1.000	2.000
Betametasone (Bentelan Celestone)	0.75	1.5	2.25	3	3.75	4.5	5.25	6	7.5	15	23.5	94	188	375
Desametasone (Soldesam)	0.7	1.5	2.25	3	3.75	4.5	5.25	6	7.5	15	23.5	94	188	375
Deflazacort (Flantadin Deflan)	6	12	18	24	30	36	42	48	60	120	188	750	1.500	3.000

Guida alla compilazione per l'operatore sanitario

La segnalazione spontanea di una sospetta reazione avversa, consente di raccogliere importanti informazioni sulla sicurezza dei medicinali e di individuare precocemente possibili segnali di allarme correlati al loro uso. Un segnale di allarme si genera quando viene evidenziato un rischio non noto in precedenza, oppure aumenta la frequenza o la gravità di un rischio noto, oppure si identifica un nuovo gruppo di soggetti a rischio.
A tal fine, la qualità e la completezza delle informazioni riportate sono fondamentali dal momento che una scheda incompleta non consente di valutare il nesso di causalità tra farmaco e reazione.
Si ricorda l'importanza di segnalare ogni volta si sospetti che il farmaco usato possa aver causato un effetto non voluto, tenendo presente che non è richiesta la completa certezza.
La normativa vigente identifica la reazione avversa come una risposta nociva e non voluta ad un medicinale; questa definizione include oltre alle reazioni avverse che derivano dall'uso di un medicinale entro i termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio anche tutte quelle che derivano dall'uso di un medicinale al di fuori dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio, inclusi sovradosaggio, uso improprio, abuso, errori terapeutici o derivanti da esposizione professionale.

La scheda può essere compilata su modello cartaceo oppure on line.
Dopo la compilazione, e il salvataggio per quelle on line, può essere inviata o consegnata al Responsabile di Farmacovigilanza della propria ASL di appartenenza. (http://www.agenziafarmaco.gov.it)

Guida per il Cittadino

La segnalazione di sospetta reazione avversa a farmaci o vaccini, è uno strumento prezioso per monitorare la sicurezza dei medicinali e può costituire una risorsa importante per identificare rapidamente e precocemente un problema di sicurezza, anche se le sospette reazioni avverse potrebbero non essere correlate o direttamente causate dal medicinale.

Partecipando direttamente alla segnalazione, il cittadino diventa soggetto attivo all'interno del sistema di segnalazione di reazioni avverse, contribuendo in prima persona all'uso razionale e sicuro dei medicinali, il cittadino inoltre può fornire segnalazioni su reazioni avverse osservate dopo uso di prodotti assunti autonomamente senza controllo medico come ad esempio i medicinali non soggetti a prescrizione medica.
La scheda di segnalazione prevede la compilazione di numerosi campi per dare la possibilità di riportare le informazioni necessarie per il caso da valutare, ovviamente maggiori sono le informazioni disponibili, più completa potrà essere la valutazione e più corrette le conclusioni.
Schede mal compilate o prive di informazioni fondamentali comportano infatti il rischio di trarre conclusioni errate.
La scheda può essere compilata su modello cartaceo oppure on line.
Dopo la compilazione, e il salvataggio per quelle on line, può essere inviata o consegnata al Responsabile di Farmacovigilanza della propria ASL di appartenenza. (http://www.agenziafarmaco.gov.it)

Glossario farmacologico

Emivita di eliminazione: è il periodo di tempo necessario perché la concentrazione di farmaco nell'organismo si riduca del 50%.

Biodisponibilità: è la quantità di principio attivo che raggiunge la circolazione sistemica in relazione alla quantità di farmaco somministrata.

Concentrazione di picco (Cmax): rappresenta la massima concentrazione plasmatica raggiunta dopo somministrazione del farmaco.

Tempo di picco (Tmax): rappresenta il tempo necessario per raggiungere la massima concentrazione plasmatica dopo la somministrazione dell'antibiotico.

MIC: è il parametro più frequentemente usato per esprimere l'attività antibatterica di un antibiotico e rappresenta la più bassa concentrazione di una serie di diluizioni antibiotiche in grado d'inibire visibilmente la crescita batterica. I valori di MIC possono essere espressi in due modi: MIC50 e MIC90 che corrisponde alla più bassa concentrazione di antibiotico in grado d'inibire rispettivamente lo sviluppo del 50% o del 90% dei ceppi batterici testati.

T>MIC: intervallo di tempo durante il quale la concentrazione di antibiotico rimane al di sopra della MIC del batterio infettante.

AUC: l'area sotto la curva di concentrazione plasmatica /tempo, rappresenta la quantità totale dell'antibiotico attivo che raggiunge la circolazione sistemica. L'AUC è una misura della biodisponibilità del farmaco. Il confronto tra l'AUC ottenuta per via e.v. e quelle ottenuta dopo una stessa dose di farmaco per un'altra via di somministrazione è una misura della biodisponibilità del farmaco. Nella maggior parte dei casi l'AUC è direttamente proporzionale alla dose.

Note sugli stupefacenti

Smaltimento degli stupefacenti
Lo smaltimento di farmaci stupefacenti residuati a domicilio del paziente per interruzione del trattamento o decesso avviene per il conferimento negli appositi contenitori per la raccolta dei farmaci scaduti presenti nelle farmacie, senza obblighi di presa in carico da parte del farmacista.

Approvigionamento degli oppioidi per uso professionale

L'acquisto per uso professionale urgente dei medicinali inseriti nella tabella IIA del DPR (ad esempio la morfina in fiale) può essere effettuato mediante autoprescrizione su RMR (Ricetta Ministeriale a Ricalco). Il quantitativo di medicinale richiedibile è quello necessario per le prestazioni eseguibili dal medico, senza limitazioni nella quantità. Sulla ricetta il medico, nello spazio riservato al nome dell'assistito, inserirà il proprio e segnalerà con il termine **Autoprescrizione** che si tratta di uso professionale. Il medico conserva una copia della ricetta unitamente ad un registro delle prestazioni effettuate.

TABELLA II sez.A DPR 309/90		**TABELLA II sez.D DPR 309/90**
Composizioni a base di buprenorfina (Temgesic) per somministrazione orale o iniettiva metadone cloridrato di uso orale (Eptadone, Metadone generico) morfina cloridrato iniettabile morfina cloridrato/atropina solfato (Cardiostenol)	**MEDICINALI**	Composizioni per somministrazione diversa da quella parenterale contenenti fentanyl (Durogesic, Actiq, Effentora, Matrifen, Quatrofen), idrocodone, idromorfone (Jurnista), morfina (MsContin, Oramorph), ossicodone (Oxycontin, Depalgos), ossimorfone. Buprenorfina ad uso trans dermico (Transtec)
RMR o SSN	**TIPO DI RICETTA**	RMR o SSN o RNR

Massimo 30 giorni. Per ogni ricetta sono prescrivibili fino a due medicinali diversi tra loro o uno stesso medicinale con due dosaggi differenti	**DURATA TERAPIA E QUANTITATIVO PER RICETTA**	Massimo 30 giorni. Per ogni ricetta sono prescrivibili fino a due medicinali diversi tra loro o uno stesso medicinale con due dosaggi differenti
Cognome e nome dell'assistito Codice fiscale del paziente (qualora la ricetta sia in regime SSN) Nome del farmaco con specificato il dosaggio, la posologia e le modalità di somministrazione Timbro personale, data e firma del medico Indirizzo professionale e numero di telefono del medico prescrittore	**DATI DA INSERIRE**	Cognome e nome dell'assistito Codice fiscale del paziente (qualora la ricetta sia in regime SSN) Nome del farmaco con specificato il dosaggio Intestazione della ricetta o timbro del medico data e firma del medico

PUBLISHING

Tipografia Web Service - Foggia
Editore Edicare Srl

I farmaci e le vie di somministrazione nelle CURE PALLIATIVE

Una guida scritta per chi ogni giorno si adopera per assistere i malati oncologici in cure palliative. La chiarezza e la semplicità con le quali sono svolti i vari capitoli e, d'altra parte la sistematicità della trattazione, fanno di questo volume un utile strumento di consultazione per uniformare conoscenze e approcci terapeutici e favorire la scelta migliore per il paziente terminale. Serve inoltre, ad implementare la cultura delle cure palliative nei medici che si trovano ad operare in tali contesti, soprattutto i medici di medicina generale che svolgono un importante ruolo di collaborazione con le strutture ospedaliere, gli hospice e i servizi di cure palliative territoriali per garantire una reale continuità assistenziale e terapeutica.

15 Euro

Giovanni Battista D'Errico

Laureato in Medicina e Chirurgia all'Università di Padova nel 1980, specializzato in oncologia svolge l'attività di Medico di Famiglia a Foggia. E' responsabile nazionale dell'area di oncologia e cure palliative della Società Italiana delle Cure Primarie SIICP, Docente del Corso di Insegnamento in Medicina Generale/di Famiglia all'Università di Foggia e Direttore del Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale di Foggia. E' responsabile dell'area Scientifica dell'Associazione l'Albero della Vita Onlus che si occupa di assistenza ai malati oncologici. Autore di numerose pubblicazioni scientifiche. Ha pubblicato il "Manuale sulle cure palliative" (2013) per medici e operatori sanitari.