

ALLEGATO DEL DOCUMENTO : FARMACI *OFF-LABEL* IN CURE PALLIATIVE (CP) PER LA POPOLAZIONE ADULTA

Proposta di immissione nell'elenco dei medicinali istituito con la L. 648/96 di farmaci utilizzati *off-label*
nell'ambito delle Cure Palliative (CP)

1. ALOPERIDOLO

SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA		USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA		NOTE
Indicazione	Posologia		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT si/no	
<p>Gocce orali, soluzione: agitazione psicomotoria in caso di: stati maniacali, demenza, oligofrenia, psicopatia, schizofrenia acuta e cronica, alcoolismo, disordini di personalità di tipo compulsivo, paranoide, istrionico. Deliri ed allucinazioni in caso di: schizofrenia acuta e cronica, paranoia, confusione mentale acuta, alcoolismo (Sindrome di Korsakoff), ipocondriaci, disordini di personalità di tipo paranoide, schizotipo, antisociale, alcuni casi di tipo borderline; movimenti corei formi; Agitazione, aggressività e reazioni di fuga in soggetti anziani; turbe caratteriali e comportamentali dell'infanzia; tics e balbuzie; vomito ; singhiozzo</p> <p>Soluzione iniettabile per uso intramuscolare: Forme resistenti di eccitamento psicomotorio, psicosi acute deliranti e/o allucinatorie, psicosi croniche. L'impiego del medicinale ad alte dosi va limitato alla terapia delle forme resistenti di : sindromi di eccitamento psicomotorio, psicosi acute deliranti e/o allucinatorie, psicosi croniche.</p>	<p>Iniziare con 0,5 -1,0 mg os/im/ev/sc. Ripetere ogni ora adeguando la dose ai sintomi. Il trattamento in acuto è aloperidolo 1-2 mg ev o sc, può essere ripetuto in 30 – 60 minuti secondo la necessità. In alcuni casi si può ricorrere all'infusione venosa continua</p>	<p>1. Somministrazione SC agitazione psicomotoria/delirio per la fase avanzata di malattia (pazienti con aspettativa di vita presumibile < 3 mesi)</p>	<p>Ricerca bibliografica richiesta 1</p> <p>Jackson K, Lipman. A. <i>Drug therapy for delirium in terminally ill patients</i>. Cochrane Database of Syst Rev 2004; 2:CD004770.</p> <p>Candy B, Jackson KC, Jones L, Leurent B, Tookman A, King M.: <i>Drug therapy for delirium in terminally ill adult patients</i>. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD004770. doi: 10.1002/14651858.CD004770.pub2.</p> <p>Caraceni A, Simonetti F. : <i>Palliating delirium in patients with cancer</i>. Lancet Oncol. 2009 Feb;10(2):164-72.</p> <p>Centeno C., Sanz A., Bruera E.: <i>Delirium in advanced cancer patients</i>. Pall. Med. 2004; 18:184-194.</p> <p>Hui D, Bruera E.: <i>Neuroleptics in the management of delirium in patients with advanced cancer</i>. Current Opinion Vol 10,N.4, Dec 2016 316-323. www.supportiveandpalliativecare.com).</p> <p>Lonergan e, Britton A, Wyller T. <i>Antipsychotics for delirium</i>. Cochrane Database of Syst Rev 2007; 2:CD005594.</p>	<p>NO</p>	<p>Problema della somministrazione ev: "La Determinazione AIFA del 11 giugno 2010 (G.U. del 21 giugno 2010, n.142) ha controindicato la somministrazione di aloperidolo per via endovenosa, sottolineando come l'alooperidolo non deve essere somministrato per via endovenosa, in quanto la somministrazione endovenosa di aloperidolo è stata associata ad un maggiore rischio di prolungamento del tratto QT e di Torsione di punta". I casi per cui questo provvedimento è stato giustificato riguardano pazienti affetti da patologie psichiatriche deceduti per morte improvvisa da QT lungo trattati con dosaggi di aloperidolo fino a 240 mg/die. Questa determinazione ha di fatto reso impossibile l'impiego di aloperidolo anche in dosi più basse rispetto a quelle indicate nel provvedimento non essendo più disponibile la formulazione di aloperidolo per via ev. Tale situazione ha inevitabilmente delle implicazioni per il trattamento dei pazienti in cure palliative, ambito nel quale aloperidolo è ampiamente utilizzato (28-29). Considerando l'uso importante nella pratica clinica per i pazienti in cure palliative, sia per il controllo dei sintomi che per la via di somministrazione, è fondamentale che venga esaminato specificatamente tale utilizzo." Per tale motivo nei criteri di inclusione andrebbero specificati bene gli eventuali fattori di rischio o misure di gestione del rischio (più di un generale riferimento alla valutazione del rapporto rischio/beneficio). Negli RCP dei prodotti autorizzati, l'uso endovenoso è assolutamente sconsigliato per l' aumento del rischio di prolungamento del tratto QT e di Torsione di punta. Ma, oltre al <i>warning</i> relativo agli effetti cardiovascolari del PA è estremamente importante evidenziare come debba essere presa in considerazione la sicurezza relativa alla forma farmaceutica in quanto, ad esempio, l'alooperidolo decanoato è sintetizzato per esterificazione della molecola attiva del farmaco con un acido grasso a lunga catena (acido decanoico), solubilizzata poi in olio vegetale e non è consigliabile un uso IV. Gli autori della lettera all'editor "<i>The use of low-dose IV haloperidol is not associated with QTc prolongation: post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled trial</i>" <i>Intensive Care Med</i> (2016) 42:1818-1819 specificano che, mentre è stato associato l'uso di aloperidolo IV con il prolungamento</p>

	<p>0,5 mg - 1,5 mg per os iniziale Per infusione continua 1,5 mg L'effetto antiemetico si osserva entro 1-2 ore della somministrazione orale e 10-30 minuti da quella im, l'effetto antiemetico massimo si osserva 2-4 ore dalla somministrazione orale e 30-45 minuti da quella im</p>	<p>2. Somministrazione SC per il controllo nausea e vomito e singhiozzo in pazienti che necessitano di terapia sintomatica di supporto in fase avanzata di malattia (aspettativa di vita presumibile < 3 mesi)</p>	<p>Ricerca bibliografica richiesta 2</p> <p>Murray-Brown F., Dorman S.: <i>Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients (Review)</i> Cochrane Library 2015, Issue 11, art No:CD0062271.</p> <p>Vella-Brincat Jane, Sandy Macleod: <i>Haloperidol in palliative care</i>. Palliative medicine 2004; 18:195-201.</p> <p>Critchley P. et al.: <i>Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient: a systemic review</i>: J Pain Symptom Manage 2001; 22:631-34.</p> <p>Hardy JR et al.: <i>The efficacy of haloperidol in the management of nausea and vomiting in patients with cancer</i>. J Pain Symptom Manage 2010; 40:111.</p> <p>Perkins P et al: <i>Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients</i>. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Apr 15;(2):CD006271. doi:10.1002/14651858.CD006271.pub2.</p> <p>Gordon P. et al: <i>Nausea and vomiting in advanced cancer</i>. European Journal of Pharmacology 722 (2014), 187-191</p> <p>Gupta M. et al.: <i>Nausea and vomiting in advanced cancer: the Cleveland Clinic protocol</i>. J Support Oncol 2013;11:8–13</p> <p>McLean SL, Blenkinsopp A, Bennett MI. <i>Using haloperidol as an antiemetic in palliative care: informing practice through evidence from cancer treatment and postoperative contexts</i>. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2013 Jun;27(2):132-5.</p> <p>Walsh D, Davis M, Ripamonti C, Bruera E, Davies A, Molassiotis A. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer. Support Care Cancer. 2017 Jan; 25(1):333-340.:</p>	<p>NO</p>		
--	---	--	--	------------------	--	--

2. BUTILSCOPOLAMINA – IOSCINA BUTILBROMURO

SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA		USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA		NOTE
Indicazione	Posologia		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT si/no	
<p>Manifestazioni spastico-dolorose del tratto gastroenterico e genito-urinario</p> <p>Comprese rivestite: Pz>14 anni</p> <p>Supposte: Pz>6 anni</p> <p>Fiale per via intramuscolare o endovenosa ai soli pazienti adulti</p>		<p>1)</p> <p>Somministrazione SC, anche in combinazione con altri farmaci, in infusione continua</p>	<p>Ricerca bibliografica richiesta 1</p> <p>Barcia E, Reyes R, Azuara M.L, Sánchez Y, Negro S. Compatibility of haloperidol and hyoscine-N-butyl bromide in mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. Support Care Cancer 2003 ; 11, 2: 107-113.</p> <p>Barcia E.et al.: <i>Stability and compatibility f binary mixtures of morphine hydrochloride with hyoscine N- butyl bromide.</i> Support Care Cancer 2005; 13:239.</p> <p>Negro S, Reyes R, Azuara ML, Sanchez Y, Barcia E. Morphine, haloperidol and hyoscine N-butyl bromide combined in sc infusion solutions : compatibility and stability evaluation in terminal oncology patients. Int J Pharm 2006 ; 307: 278-284.</p> <p>Barcia E, Martin A, Azuara ML, Sanchez Y, Negro S. Tramadol and hyoscine N-butyl bromide combined in infusion solutions: compatibility and stability. Support Care Cancer 2007 ; 15: 57-62.</p> <p>Negro S, Martin A, Azuara L, Sanchez Y, Barcia E. Compatibility and stability of ternary admixtures of tramadol, haloperidol, and hyoscine. J Palliat Med 2010 ; 13, 3: 273-277.</p> <p>Agenzia Italiana del Farmaco, Guida all'uso dei farmaci, 233, 2008.</p>	NO	<p>Si dà evidenza della nota bibliografica dell'Agenzia Italiana del Farmaco, Guida all'uso dei farmaci, 233, 2008</p> <p>e di quanto compare nella scheda tecnica del prodotto registrato come Buscopan..."La somministrazione di Buscopan soluzione iniettabile per via intramuscolare è controindicata in pazienti in trattamento con farmaci anticoagulanti dal momento che potrebbe verificarsi la comparsa di un ematoma nel sito di iniezione. <u>In questi pazienti si consiglia di usare la via sottocutanea o endovenosa..."</u></p>

<p>2) 20-80 mg/die per via SC</p>	<p>2) 1. Somministrazione SC/EV per riduzione delle secrezioni tracheobronchiali nel paziente in cure palliative in fase terminale di malattia (aspettativa di vita presumibile < 2 settimane)</p>	<p>2) Ricerca bibliografica richiesta 2 <u>Clark K¹, Currow DC, Agar M, Fazekas BS, Abernethy AP.</u> A pilot phase II randomized, cross-over, double-blinded, controlled efficacy study of octreotide versus hyoscine hydrobromide for control of noisy breathing at the end-of-life. <u>J Pain Palliat Care Pharmacother.</u> 2008;22(2):131-8. Likar, R.; Molnar, M.; Rupacher, E.; Pipam, W.; Deutsch, J.; Mörtl, M.; Baumgartner, J.; Griebinger, N.; Sittl, R.: A Clinical Study Examining the Efficacy of Scopolamine-Hydrobromide in Patients with Death Rattle (A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study). <u>Z Palliative med</u> 2002; 3:15-9. <u>Likar R¹, Rupacher E, Kager H, Molnar M, Pipam W, Sittl R.</u>Efficacy of glycopyrronium bromide and scopolamine hydrobromide in patients with death rattle: a randomized controlled study. <u>Eur J Med</u> 2008, 120:679-83 Wildiers H et al. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. <u>J Pain Symptom Manage</u> 39:124, 2009. Mercadante S. et al. Refractory death rattle: deep aspiration facilitates the effects of antisecretory agents. <u>J Pain Symptom Manage</u> 41: 637, 2011.</p>	<p>SI RCT RCT RCT RCT</p>		<p>2) La Letteratura, in 2 ultime revisioni, afferma che non vi sono studi prospettici di buona qualità randomizzati vs il placebo per affermare che l'intervento farmacologico sia più efficace del placebo. Pertanto sembra non riconoscere la difficoltà di condurre tale tipologia di studi in pazienti in fase critica di malattia e che l' appropriato utilizzo è ampiamente dimostrato da numerose ricerche di confronto fra farmaci. Vi sono infatti studi che evidenziano una risposta, con attenuazione-risoluzione del rantolo, che arriva fino 54-71% dei casi trattati con antimuscarinici. In uno dei più importanti studi clinici, aperto, randomizzato, controllato di fase III, Wildiers H, ha confrontato gli effetti di scopolamina, atropina e butilbromuro di ioscina somministrati per via sottocutanea in bolo e successivamente in infusione continua, in 333 pazienti terminali. L'efficacia dei farmaci è stata del 37- 42% dopo 1 ora dal suo utilizzo: per il N-Butilbromuro di ioscina l'efficacia è stata dimostrata a dosaggi compresi tra 20-80 mg/die per via sottocutanea. La durata media dell'infusione fino al decesso è stata pari a 39,2 ore. Ai dosaggi utilizzati per ciascuno dei principi attivi non sono state rilevate differenze significative per efficacia e comparsa di effetti indesiderati e per tutti i farmaci studiati è risultato essere raccomandato un uso precoce, alla prime evidenze di comparsa del rantolo terminale. Per tali riscontri, oltre alla considerazione che esistono indiscusse raccomandazioni di esperti, il N- Butilbromuro di ioscina è stato inserito dal Western Australia nell'elenco dei farmaci utili al controllo del rantolo terminale e nel 2013 dal WHO nell'elenco dei farmaci essenziali in cure palliative (New Recommended Formulation). Testi specifici di cure palliative mostrano evidenze di efficacia e consuetudine nell'utilizzo nei pazienti in cure palliative al termine della vita che presentano rantolo. Bibliografia aggiuntiva di commento alla nota <ul style="list-style-type: none"> • Wee B, Hillier R. <i>Interventions for noisy breathing in patients near to death (Review)</i>. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012. • Martine E., et Al. <i>Prevalence, impact, and treatment of death rattle: A systematic review</i>. <u>Journal of Pain and Symptom Management</u> (47): 105-122, 2014.) • Pastrana T, Reineke-Bracke H, Elsner F. <i>Recommendations for death rattle</i>. <u>Schmerz</u> 2012; 26: 600-7.) • Hughes A et Al: <i>Audit of three antimuscarinic drugs for managing retained secretions</i>. <u>Palliat Med</u> 14: 221-222, 2000. • WA Cancer and Palliative Care Network - <i>Evidence based clinical guidelines for adults in the terminal phase- Good palliative care involves anticipatory sourcing of medications and pre-emptive prescribing</i> Second Edition, 2010. • World Health Organization - <i>Essential Medicines in Palliative Care Executive Summary</i>, January 2013 http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/PalliativeCare_8_A_R.pdf • Wildiers H et al. <i>Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care</i>. <u>J Pain Symptom Manage</u> 39:124, 2009 • Twycross R, Lichter I. <i>The terminal phase</i>. In : Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N Editor. <u>Oxford Textbook of Palliative Medicine</u>, Second Edition. Oxford: Oxford University Press, 2005 • Berger AM, Shuster JL. <u>Palliative Care and Supportive Oncology</u>. Third Edition Lippincott Williams & Wilkins 2007. • Hanks G, Cherny NL. <u>Palliative Medicine</u> . Oxford Textbook, Fifth Edition 2010 </p>
---------------------------------------	---	---	---	--	---

	<p>3) 20-60 mg SC/EV</p>	<p>3) Somministrazione SC /EV per la riduzione delle secrezioni gastrointestinali nell'ostruzione gastrointestinale non responsiva a trattamenti guaritivi chirurgici o farmacologici nel paziente in cure palliative con breve aspettativa di vita (presumibile < 3 mesi).</p>	<p>3) Ricerca bibliografica richiesta 3</p> <p>Ripamonti C. et al.: Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial. <i>J Pain Symptom Manage</i> 19:23–34, 2000.</p> <p>Ripamonti Cl. et al. Management of malignant bowel obstruction. <i>Eur J Cancer</i>; 44:1105, 2008.</p> <p>Klein C, Stiel S, Bükki J, Ostgathe C, Pharmacological treatment of malignant bowel obstruction in severely ill and dying patients: a systematic literature review. <i>Schmerz</i>. Sep;26 (5):587-99, 2012.</p>	<p>Si RCT</p>	<p>3)</p> <p>N-butilbromuro di ioscina trova in cure palliative un importante e diffuso impiego, legato alla necessità di ridurre le secrezioni gastrointestinali e la sintomatologia dolorosa da spasmi viscerali in presenza di occlusione intestinale neoplastica inoperabile. La gestione farmacologica del quadro clinico prevede l'utilizzo di farmaci antiemetici ad azione centrale, analgesici, antisecretori. Il N-Butilbromuro di ioscina potrebbe pertanto essere considerato fra le terapie farmacologiche di prima scelta o in aggiunta ad altri farmaci (utilizzati in modalità off label quali l'octreotide), rispetto al trattamento endoscopico o chirurgico palliativo sia per l'azione antisecretoria che antispastica, nonché per il basso costo. La somministrazione consigliata, soprattutto nel setting domiciliare, è quella sottocutanea in infusione continua. Numerosi lavori di compatibilità fisica e chimica indicano che il butilbromuro di ioscina è compatibile in associazione con la maggior parte dei farmaci utilizzati in cure palliative.</p> <p>Testi specifici di cure palliative mostrano evidenze di efficacia e consuetudine nell'utilizzo nei pazienti in cure palliative al termine della vita che presentano occlusione intestinale.</p> <p>Bibliografia aggiuntiva di commento alla nota</p> <p>Tytgat GN. <i>Hyoscine butylbromide - a review on its parenteral use in acute abdominal spasm and as an aid in abdominal diagnostic and therapeutic procedures</i>. <i>Curr Med Res Opin</i> 24(11):3159-73, 2008.</p> <p>Ripamonti C, Mercadante S.: <i>Pathophysiology and management of malignant bowel obstruction</i>. In: Doyle D, Hanks G, Cherny NI (Hrsg) <i>Oxford Textbook of Palliative Medicine</i>. Oxford University Press, Oxford, S 496–507, 2010.</p> <p>Ferguson H.J.M., et AL. <i>Management of intestinal obstruction in advanced malignancy</i>. <i>Annals of Medicine and Surgery</i> 4: 264-270, 2015.</p> <p>Twycross R, Lichter I. The terminal phase. In : Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N Editor. <i>Oxford Textbook of Palliative Medicine</i>, Second Edition. Oxford: Oxford University Press, 2005</p> <p>Berger AM, Shuster JL. <i>Palliative Care and Supportive Oncology</i>. Third Edition Lippincott Williams & Wilkins 2007.</p> <p>Hanks G, Cherny NL. <i>Palliative Medicine</i>. Oxford Textbook, Forth Edition 2010</p>
--	------------------------------	--	---	---------------------------------	--

3. DESAMETASONE

SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA		USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA		NOTE
Indicazione	Posologia		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT si/no	
<p>Comprese e gocce per somministrazione orale: corticoterapia antinfiammatoria ed antiallergica, artrosi degenerativa e post-traumatica, poliartrite cronica evolutiva, spondiloartrite anchilosante, stati asmatici, dermatiti e dermatosi allergiche</p>	<p>Comprese e gocce orali da adattare a seconda dei casi e della risposta terapeutica. Si deve sottolineare che le necessità di dosaggio sono variabili e devono essere individualizzate sulla base della malattia da curare e sulla base della risposta del paziente. Indicativamente si può iniziare il trattamento somministrando da 2 a 5 mg in 3 dosi giornaliere da prendere sciolte in acqua agitando prima di ingerire. Non appena si verifica un miglioramento diminuire gradualmente il dosaggio sino alla minima dose terapeuticamente attiva che può variare da 0,25 a 2 mg al giorno. 1 ml = 32 gocce = 2 mg.</p>	<p>Somministrazione orale/EV/SC per nausea e vomito in pazienti in fase avanzata di malattia</p>	<p><u>Ricerca bibliografica richiesta 1</u></p> <p>Gupta M, DavisM, LeGrand S, Walsh D, Lagman R. Nausea and Vomiting in Advanced Cancer- "The Cleveland Clinic Protocol". Journal Supportive Oncology, 2013 Mar;11(1):8-13</p> <p>Vayne-Bossert P, Haywood A, Good P, Khan S, Rickett K, Hardy JR. Corticosteroids for adult patients with advanced cancer who have nausea and vomiting (not related to chemotherapy, radiotherapy, or surgery). Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jul 3;7:</p> <p>Davis MP, Hallerberg G; Palliative Medicine Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. A systematic review of the treatment of nausea and/or vomiting in cancer unrelated to chemotherapy or radiation. J Pain Symptom Manage. 2010;39(4):756-767</p>	<p>No</p>	<p>/</p>

<p>Soluzione iniettabile per uso endovenoso o intramuscolare: 4mg/1ml per corticoterapia antinfiammatoria, artrosi degenerativa e post-traumatica, artrite infiammatoria, poliartrite cronica evolutiva, spondiloartrite anchilosante, accessi asmatici; edema cerebrale, neoplasie cerebrali (come coadiuvante), stati di emergenza e shock vari: edema della glottide, reazioni post-trasfusionali, anafilassi; traumi emorragici, chirurgici, settici, cardiogeni, da ustioni.</p>	<p>4 mg/1 ml soluzione iniettabile per via intramuscolare ed endovenosa da adattare a seconda dei casi e della risposta terapeutica: in via indicativa una fiala (4 mg) al giorno eventualmente ripetuta. Appena raggiunto un risultato positivo diminuire gradualmente la dose.</p> <p>8 mg/2 ml soluzione iniettabile Il dosaggio del SOLDESAM 8 mg/2 ml deve essere individualizzato sulla base della malattia da curare, della sua gravità e della risposta terapeutica del paziente. In via indicativa nelle terapie indicate si consiglia di somministrare 32-96 mg al giorno suddivisi in 4-6 somministrazioni.</p>	<p>Somministrazione EV/SC per dispnea nei pazienti in fase terminale di malattia</p>	<p>Ricerca bibliografica richiesta 2</p> <p>Berger J, Lester P, Rodrigues L. Medical Therapy of Malignant Bowel Obstruction with Octreotide, Dexamethasone and Metoclopramide. Am J Hosp Palliat Care. 2016 May; 33(4):407-410</p> <p>Feuer DJ, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001219.</p>	<p>No</p>		<p>/</p>
--	--	--	--	------------------	--	----------

		<p>Somministrazione EV/SC per dispnea nei pazienti in fase terminale di malattia</p>	<p>Ricerca bibliografica richiesta 3</p> <p>Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S, Park M, Tsao A, Delgado Guay M, Lu C, William W Jr, Pisters K, Eapen G, Fossella F, Amin S, Bruera E.J Dexamethasone for Dyspnea in Cancer Patients: A Pilot Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. Pain Symptom Manage. 2016 Jul;52(1):8-16</p>	<p>SI</p> <p>RCT</p>		
--	--	--	--	------------------------------------	--	--

		<p>Somministrazione EV/SC per compressione midollare in pazienti oncologici in fase terminale</p>	<p>Ricerca bibliografica richiesta 4</p> <p>Skeoch GD, Tobin MK, Khan S, Linninger AA, Mehta AI. Corticosteroid Treatment for Metastatic Spinal Cord Compression: A Review. Global Spine J. 2017 May;7(3):272-279</p> <p>Kumar A, Weber MH, Gokaslan Z, Wolinsky JP, Schmidt M, Rhines L, Fehlings MG, Laufer I, Sciubba DM, Clarke MJ, Sundaresan N, Verlaan JJ, Sahgal A, Chou D, Fisher CG. Metastatic Spinal Cord Compression and Steroid Treatment: A Systematic Review. Clin Spine Surg. 2017 May;30(4):156-163</p> <p>Sodji Q, Kaminski J, Willey C, Kim N, Mourad W, Vender J, Dasher B. Management of Metastatic Spinal Cord Compression. South Med J. 2017 Sep;110(9):586-593</p>	<p>NO</p>		
--	--	---	--	------------------	--	--

		<p>Somministrazione orale/EV/SC per astenia e sindrome anoressia-cachessia in pazienti in fase avanzata di malattia</p>	<p>Ricerca bibliografica richiesta 5</p> <p>Leppert W, Buss T. The role of corticosteroids in the treatment of pain in cancer patients. Curr Pain Headache Rep. 2012 Aug;16(4):307-13</p> <p>Mercadante S, Berchovich M, Casuccio A, Fulfaro F, Mangione S: A prospective randomized study of corticosteroids as adjuvant drugs to opioids in advanced cancer patients. Am J Hosp Palliat Care. 2007, 24: 13-19</p> <p>Mishra S, Bhatnagar S, Gupta D, Nirwani Goyal G, Jain R, Chauhan H. 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</p>	<p>SI</p> <p>RCT</p> <p>RCT</p>		
--	--	--	---	--	--	--

		Somministrazione orale/EV/SC per astenia e sindrome anoressia-cachessia nei pazienti in fase avanzata di malattia	Ricerca bibliografica richiesta 6 Yennurajalingam S, Williams JL, Chisholm G, Bruera E. Effects of Dexamethasone and Placebo on Symptom Clusters in Advanced Cancer Patients: A Preliminary Report. <i>Oncologist</i> . 2016 Mar;21(3):384-90 Mücke M; Mochamat, Cuhls H, Peuckmann-Post V, Minton O, Stone P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2015 May 30;(5)CD006788 Hatano Y, Moroni M, Wilcock A, Quinn S, Csikós Á, Allan SG, Agar M, Clark K, Clayton JM, Currow DC. Pharmacovigilance in hospice/palliative care: the net immediate and short-term effects of dexamethasone for anorexia. <i>BMJ Support Palliat Care</i> . 2016 Sep;6(3):331-7 Tanguy-Goarin C, Cogulet V. Drugs administration by subcutaneous injection within palliative care. <i>Thérapie</i> . 2010 Nov-Dec;65(6):525-31 Walker J, Lane P, McKenzie C. Evidence-based practice guidelines: a survey of subcutaneous dexamethasone administration. <i>Int J Palliat Nurs</i> . 2010 Oct;16(10):494-8	SI RCT		
--	--	--	--	---	--	--

4. GABAPENTIN						
SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA		USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA			NOTE
Indicazione	Posologia		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT si/no		
<p>Compresse da 100, 300 e 400mg: Trattamento di attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria. Trattamento del dolore neuropatico periferico in da neuropatia diabetica dolorosa e nevralgia posterpetica.</p>	900-3600mg/die	Somministrazione per trattamento del dolore neuropatico	<p><u>Ricerca bibliografica richiesta 1</u></p> <p>Caraceni A. et al: Gabapentin for Neuropathic Cancer Pain: A Randomized Controlled Trial From the Gabapentin Cancer Pain Study Group. J Clin Oncol 22:2909-2917.</p> <p>Matthew T et al: tretment of neuropatic pain. Curr Tret Options Neurol (2015) 17:50</p> <p>Deng Y et al: <i>Clinical practice guidelines for the management of neuropatic pain: a systematic review.</i> BMC Anesthesiol 2016 18; 16:12</p> <p>Kader Keskinbora, MD, Ali Ferit Pekel, MD, and Isik Aydinli, MD: Gabapentin and an Opioid Combination Versus Opioid Alone for the Management of Neuropathic Cancer Pain: A Randomized Open Trial. J Pain Symptom Manage, Volume 34, Issue 2, Pages 183–189</p>	<p>SI</p> <p>RCT</p> <p>RCT</p>		/

5. METOCLOPRAMIDE

SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA		USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA		NOTE
Indicazione	Posologia		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT si/no	
<p>compresse e soluzione orale: prevenzione di nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia (CINV); prevenzione di nausea e vomito indotti da radioterapia (RINV); trattamento sintomatico di nausea e vomito, inclusi nausea e vomito indotti da emicrania acuta. • Soluzione iniettabile: per la prevenzione della nausea e del vomito che possono manifestarsi dopo interventi chirurgici; - per la prevenzione della nausea e del vomito provocati da radioterapia; - per il trattamento della nausea e del vomito, compresi nausea e vomito che possono accompagnare un'emicrania acuta</p>	<p>La singola dose raccomandata è di 10 mg, ripetuta fino ad un massimo di tre volte al giorno. La dose giornaliera massima raccomandata è di 30 mg o 0,5 mg/kg di peso corporeo. La durata massima raccomandata del trattamento è di 5 giorni</p>	<p>1. Somministrazione EV/SC per nausea e vomito, occlusione intestinale incompleta, anoressia da gastroparesi nei pazienti in cure palliative con breve aspettativa di vita (presumibile < 3 mesi) anche per periodi superiori a 5 giorni, se il beneficio atteso supera il rischio</p>	<p><u>Ricerca bibliografica richiesta 1</u></p> <p>Davis MP, Hallerberg G; Palliative Medicine Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. A systematic review of the treatment of nausea and/or vomiting in cancer unrelated to chemotherapy or radiation. J Pain Symptom Manage. 2010;39(4):756-767</p> <p>Bruera E, Belzile M, Neumann C, Harsanyi Z, Babul N, Darke A. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. J Pain Symptom Manage 2000;19:427-35.</p> <p>Walsh D, Davis M, Ripamonti C, Bruera E, Davies A, Molassiotis A. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer. Support Care Cancer. 2017 Jan; 25(1):333-340</p> <p>Y Gert van der Meer, Willem A Venhuizen, Daren K Heyland and Arthur RH van Zanten. Should we stop prescribing metoclopramide as a prokinetic drug in critically ill patients? Critical Care 2014, 18:502</p> <p>Gupta M, Davis M, LeGrand S, Walsh D, Lagman R. Nausea and Vomiting in Advanced Cancer- "The Cleveland Clinic Protocol". Journal Supportive Oncology, 2013 Mar; 11(1):8-13</p> <p>Collis Emily, Harriet Mather. Nausea and vomiting in palliative care. BMJ 2015;351:h6249 doi:10.1136/bmj.h6249 (Published 3 December 2015)</p> <p>Berger J, Lester P, Rodrigues L. Medical Therapy of Malignant Bowel Obstruction With Octreotide, Dexamethasone, and Metoclopramide. Am J Hosp Palliat Care. 2016 May;33(4):407-10.</p>	<p>No</p>	<p>Nel 2013 l'European Medicines Agency EMA ha richiamato l'attenzione sulla molecola a causa di effetti avversi neurologici (sintomi extrapiramidali e discinesia tardiva) e cardiaci (disturbi della conduzione) più frequenti soprattutto per trattamenti prolungati, a dosaggi elevati ed in pazienti in età geriatrica. Per tale motivo il dosaggio massimo è stato fissato a 30mg/die, la durata del trattamento è stata ridotta a 5 giorni e le indicazioni sono state limitate a prevenzione e trattamento a breve termine di nausea e vomito associati a chemioterapia, radioterapia, interventi chirurgici ed emicrania. Il rischio di discinesia tardiva, l'effetto collaterale più frequente nell'utilizzo prolungato del farmaco, è inferiore al 1%, decisamente inferiore al 10% riportato in alcune linee guida. Numerose linee guida e studi clinici propongono di non estendere queste indicazioni ai pazienti in cure palliative e la stessa EMA, per voce del dr. Paul Blake del Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), ha affermato che raccomandazioni del CHMP sono basate su un'attenta analisi delle prove per l'efficacia e la sicurezza di metoclopramide per le indicazioni autorizzate. Dal momento che l'uso in cure palliative non era un'indicazione riportata in scheda tecnica, la valutazione CHMP non ha esaminato specificamente tale utilizzo. Lo scopo della revisione è stato quello di esaminare le prove per l'efficacia e la sicurezza nelle indicazioni autorizzate, e di limitare l'uso di metoclopramide a quelle per le quali esistevano prove attendibili che dimostravano un rapporto beneficio-rischio favorevole. In cure palliative si ricorre spesso all'uso di farmaci per indicazioni differenti a quanto indicato in scheda tecnica poiché nei pazienti in fase terminale di malattia il rapporto tra rischi e benefici può differire da altri gruppi di pazienti. Presumibilmente, anche se le indicazioni autorizzate per l'uso di metoclopramide sono limitate, qualora l'uso off-label di metoclopramide sia stato precedentemente riconosciuto come pratica standard da specialisti in cure palliative, ciò non deve necessariamente cambiare in conseguenza alla revisione fatta da CHMP. In teoria, quindi, non vi è alcuna ragione per cui i cambiamenti nelle informazioni su metoclopramide dovrebbero impedire l'uso del farmaco nelle situazioni per le quali il farmaco viene abitualmente utilizzato in cure palliative.</p>

		<p>2. Somministrazione EV/SC per singhiozzo nei pazienti in cure palliative con breve aspettativa di vita (presumibile < 3 mesi) anche per periodi superiori a 5 giorni, se il beneficio atteso supera il rischio</p>	<p>Bruera E, Seifert L, Watanabe S et al. Chronic nausea in advanced cancer patients: a retrospective assessment of a metoclopramide-based antiemetic regimen. J Pain Symptom Manage 1996; 11:147.</p> <p>P. A. Glare, D. Dunwoodie, K. Clark et al. Treatment of Nausea and Vomiting in Terminally Ill Cancer Patients. <u>Drugs</u>. 2008;68(18):2575-90</p> <p>Ricerca bibliografica richiesta 2</p> <p>Madanagopalan N. Metoclopramide in hiccup. Curr Med Res Opin. 1975;3(6):371-Moretto EN, Wee B. et al. Interventions for treating persistent and intractable hiccups in adults (review). The Cochrane Library 2013, Issue 1</p> <p>Moretto EN, Wee B. et al. Interventions for treating persistent and intractable hiccups in adults (review). The Cochrane Library 2013, Issue 1</p> <p>Wang T, Wang D. Metoclopramide for patients with intractable hiccups: a multicentre, randomised, controlled pilot study. Intern Med J. 2014 Dec;44(12a):1205-9.</p> <p>Jeon YS, Kearney AM, Baker PG. Management of hiccups in palliative care patients. BMJ Support Palliat Care. 2017 Jul 13. pii: bmjspcare-2016-001264.</p>	<p>SI</p> <p>RCT</p>		
--	--	---	---	------------------------------------	--	--

6. MIDAZOLAM						
SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA		USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA			NOTE
Indicazione	Posologia		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT si/no		
Midazolam è un farmaco ipno-inducente a breve durata d'azione indicato negli Adulti per via endovenosa e intramuscolare	< 60 anni	> 60 anni				L'utilizzo del midazolam è già approvato per via EV, IM e RETTALE e orale per il preparato Buccolam nel minore. La via sottocutanea è però la più utilizzata nel paziente in fase avanzata e terminale di malattia perché vantaggiosa dal punto di vista della facilità di reperimento da parte degli operatori delle cure palliative e di utilizzo da parte dei care giver; permette inoltre, la somministrazione di farmaci anche a malati non collaboranti o per i quali la via per os è controindicata o non praticabile. Per questi motivi è ragionevole l'utilizzo del midazolam anche per via sottocutanea, in bolo o attraverso somministrazione in continuo. Anche la via per os è comunque utilizzabile quando percorribile, e lo deve essere e anche per i pazienti adulti.
SEDAZIONE CONSCIA prima e durante procedure diagnostiche o terapeutiche con o senza anestesia locale;	e.v. Dose iniziale: 2-2,5 mg Dosi aggiuntive: 1 mg Dose totale: 3,5-7,5 mg	e.v. Dose iniziale: 0,5-1 mg Dosi aggiuntive: 0,5-1 mg Dose totale: <3,5 mg				
ANESTESIA Premedicazione prima dell'induzione dell'anestesia	e.v. 1-2 mg ripetuti i.m. 0,07-0,1 mg/kg	e.v. Dose iniziale: 0,5 mg, da incrementare lentamente secondo necessità i.m. 0,025-0,05 mg/kg				
Induzione dell'anestesia	e.v. 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 senza premedicazione)	e.v. 0,05-0,15 mg/kg (0,15-0,3 senza premedicazione)				
Come componente sedativo nell'anestesia combinata	e.v. Dosi intermittenti di 0,03-0,1 mg/kg o infusione continua di 0,03-0,1 mg/kg/h	e.v. Dosi inferiori a quelle consigliate per adulti < 60 anni				
SEDAZIONE IN TERAPIA INTENSIVA	e.v. Dose di carico: 0,03-0,3 mg/kg con incrementi di 1-2,5 mg Dose di mantenimento: 0,03-0,2 mg/kg/h	e.v. Dose di carico: 0,03-0,3 mg/kg con incrementi di 1-2,5 mg Dose di mantenimento: 0,03-0,2 mg/kg/h				

<p>Soluzione per mucosa orale</p> <p>Trattamento di crisi convulsive acute prolungate, in bambini e adolescenti (da 3 mesi a < 18 anni). BUCCOLAM deve essere usato solo da genitori/ persone che prestano assistenza in pazienti che abbiano ricevuto una diagnosi di epilessia. Per i bambini di età compresa tra 3 e 6 mesi il trattamento deve essere eseguito in contesto ospedaliero, in cui sia possibile il monitoraggio e siano disponibili presidi per la rianimazione</p>	<p>da 3 a 6 mesi in contesto ospedaliero 2,5 mg</p> <p>da >6 mesi a <1 anno 2,5 mg</p> <p>da 1 anno a <5 anni 5 mg</p> <p>da 5 anni a <10 anni 7,5 mg</p> <p>da 10 anni a <18 anni 10 mg</p> <p>Chi presta assistenza al paziente deve somministrare solo una singola dose di midazolam. Se la crisi non cessa entro 10 minuti dalla somministrazione di midazolam, deve essere richiesta assistenza medica d'emergenza e la siringa vuota deve essere consegnata all'operatore sanitario, per fornire informazioni sulla dose ricevuta dal paziente. Quando le crisi si ripresentano dopo una risposta iniziale, una seconda dose o una dose ripetuta non deve essere somministrata senza consultare prima il medico</p>	<p>L'utilizzo del preparato per la via orale potrebbe essere utilizzato per via orale e intranasale anche nell'adulto. La via sublinguale sembra assimilabile alla via di somministrazione per la quale risulta autorizzato poiché di fatto si tratta di assorbimento transmucosale a livello orale. La somministrazione descritta è tra gengiva e guancia ma la somministrazione a livello sottolinguale sembra non essere descritta non per questioni correlabili a diversa vascolarizzazione ma a un piu' semplice utilizzo del dispositivo di somministrazione (la siringa potrebbe essere schiacciata tra i denti dai bambini epilettici).</p>	<p>Schrier L. et al. "<i>Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new highly concentrated intranasal midazolam formulation for conscious sedation</i>" sul Br J Clin Pharmacol. 2017 Apr;83(4):721-731</p>			
--	--	--	--	--	--	--

		<p>1. Somministrazione EV/IM/SC/OS per agitazione psicomotoria/delirium per pazienti in fase terminale</p>	<p>Ricerca bibliografica richiesta 1</p> <p>Franken LG et al.: "Population pharmacodynamic modelling of midazolam induced sedation in terminally ill adult patients". Br J Clin Pharmacol. 2017 Sep 27.</p> <p>Franken LG et al.: "Pharmacokinetic considerations and recommendations in palliative care, with focus on morphine, midazolam and haloperidol". Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2016 Jun;12(6):669-80.</p> <p>Bobb B.: "A Review of Palliative Sedation". Nurs Clin North Am. 2016 Sep;51(3):449-57.</p> <p>Lindqvist O et al. "Four essential drugs needed for quality care of the dying: a Delphi-study based international expert consensus opinion". J Palliat Med. 2013 Jan;16(1):38-43</p> <p>Lawlor PG, Bush SH.: "Delirium in patients with cancer: assessment, impact, mechanisms and management". Nat Rev Clin Oncol. 2015 Feb;12(2):77-92.</p> <p>Chakraborti D, Tampi DJ, Tampi RR.: "Melatonin and melatonin agonist for delirium in the elderly patients". Am J Alzheimers Dis Other Dement. 2015 Mar;30(2):119-29.</p> <p>Gonçalves F et al.: "A Protocol for the Control of Agitation in Palliative Care". American Journal of Hospice & Palliative Medicine® 2016, Vol. 33(10) 948-951.</p> <p>Lawlor PG, Bush SH: "Delirium in patients with cancer: assessment, impact, mechanisms and management". Nat Rev Clin Oncol. 2015 Feb;12(2):77-92.</p>	<p>No</p>		<p>/</p>
--	--	---	---	------------------	--	----------

		2. Somministrazione EV/IM/SC per convulsioni in pazienti in fase terminale	<p>Ricerca bibliografica richiesta 2</p> <p>Leon Ruiz M et al.: "Guidelines for seizure management in palliative care: Proposal for an updated clinical practice model based on a systematic literature review". Neurologia. 2017 Feb 27.</p> <p>Harris N et al.: "Seizure management in children requiring palliative care: a review of current practice". BMJ Support Palliat Care. 2017 Jul.7</p>	No		/
--	--	---	---	-----------	--	---

		<p>3. Somministrazione SC/IM per sedazione periprocedurale in pazienti in fase avanzata di malattia e non in fase di terminalità. Viene quindi richiesta l'autorizzazione all'impiego della via sottocutanea e intramuscolare.</p>	<p>Ricerca bibliografica richiesta 3</p> <p>Schildmann EK et al.: "Medication and monitoring in palliative sedation therapy: a systematic review and quality assessment of published guidelines". Pain Symptom Manage. 2015 Apr;49(4): 734-46.</p> <p>De Graeff A et al. "Palliative sedation therapy in the last weeks of life: a literature review and recommendations for standards". J Palliat Med. 2007 Feb;10(1):67-85.</p> <p>Simon ST, et al.: "Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults". Cochrane Database Syst Rev. 2016 Oct 20;</p> <p>Morita T, et al.: "Ethical validity of palliative sedation therapy: a multicenter, prospective, observational study conducted on specialized palliative care units in Japan". Palliative Medicine, Rehabilitation, and Psycho-Oncology Study Group. J Pain Symptom Manage. 2005 Oct;30(4):308-19.</p> <p>Bartz L et al.: "Subcutaneous administration of drugs in palliative care: results of a systematic observational study". J Pain Symptom Manage. 2014 Oct;48(4):540-7.</p> <p>Bleasel MD et al.: "Plasma concentrations of midazolam during continuous subcutaneous administration in palliative care". Palliat Med. 1994;8(3):231-6.</p> <p>Levy MH, Cohen SD: "Sedation for the relief of refractory symptoms in the imminently dying: a fine intentional line". Semin Oncol. 2005 Apr;32(2):237-46. Review.</p> <p>Pecking M, et al.: "Absolute bioavailability of midazolam after subcutaneous administration to healthy volunteers". Br J Clin Pharmacol. 2002 Oct;54(4):357-62.</p>	<p>SI</p> <p>RCT</p>	<p>Quando si avvia una sedazione palliativa, la scelta accurata dei farmaci e delle modalità di somministrazione è un aspetto fondamentale e deve essere strettamente integrata con altri fattori come il setting di esecuzione, l'esperienza dell'equipe, fattori biologici, via di somministrazione e molti altri. Per quanto riguarda la sedazione palliativa si rimanda alle Raccomandazioni della Società Italiana di Cure Palliative (SICP) del 2007</p> <p><u><i>Agitazione:</i></u> somministrare 5 mg in bolo di Midazolam per via sottocutanea con successive dosi aggiuntive di 1 mg in bolo a distanza di 20 minuti, fino al controllo del sintomo. Ove ritenuto necessario, al fine di garantire un controllo prolungato del sintomo, somministrare 20-150 mg nelle 24 ore in infusione continua per via sottocutanea.</p> <p><u><i>Convulsioni:</i></u> somministrare 20-40 mg nelle 24 ore in infusione continua per via sottocutanea.</p> <p><u><i>Sedazione in corso di pratiche diagnostiche, terapeutiche e assistenziali:</i></u> somministrare una dose di midazolam in bolo di 0,05 mg/kg da ripetere in caso di necessità per via sottocutanea a distanza di 10-20 minuti, fino all'effetto desiderato.</p> <p><u><i>Sedazione palliativa/terminale:</i></u> dose di midazolam di 10-120 mg nelle 24 ore, in infusione sottocutanea continua. Dosaggi più elevati sono in genere richiesti e andranno quindi considerati nelle seguenti condizioni: pazienti giovani; pregresso uso di benzodiazepine; sedazione prolungata (per tolleranza).</p>
--	--	---	---	------------------------------------	---

		<p>4. Somministrazione EV/IM/SC per la sedazione palliativa, di tutti i sintomi che causano angoscia e sofferenza, che non rispondono al trattamento con farmaci specifici, nel paziente terminale. Viene quindi una duplice richiesta sia di autorizzazione all'impiego della via sottocutanea e intramuscolare, sia all'utilizzo del midazolam per il controllo del distress psicofisico indotto da sintomi refrattari</p>	<p>Ricerca bibliografica richiesta 4</p> <p>Mercadante S et al: "Attitudes of palliative home care physicians towards palliative sedation at home in Italy". Support Care Cancer. 2017 May;25(5):1615-1620.</p> <p>Calvo-Espinos C et al.: "Palliative sedation for cancer patients included in a home care program: a retrospective study". Palliat Support Care. 2015 Jun;13(3):619-24.</p> <p>Daniel S. et al.: "Improving the accuracy and turn-around time of controlled drug prescribing for patients being discharged home for end-of-life care". BMJ Qual Improv Rep. 2014 Oct 24;3(1).</p> <p>Mercadante S, Porzio G et al.: "Palliative sedation in patients with advanced cancer followed at home: a prospective study". J Pain Symptom Manage. 2014 May;47(5):860-6.</p> <p>Alonso-Babarro A et al.: "At-home palliative sedation for end-of-life cancer patients". Palliat Med 2010 Jul;24(5):486-92</p>	<p>No</p>	<p>L'Utilizzo domiciliare e extra ospedaliero del midazolam per il trattamento di pazienti in fase avanzata e terminale di malattia in regime domiciliare, sotto la responsabilità medica, costituisce elemento fondamentale nel percorso di cura di questi malati. Il setting di cura domiciliare è infatti previsto dai LEA come un livello assistenziale appropriato. Limitare l'utilizzo del midazolam alle sole strutture ospedaliere o ad esse assimilate, determinerebbe una disparità di trattamento tra pazienti della stessa tipologia e con gli stessi bisogni, anche in considerazione del fatto che il rapporto tra malati in fase terminale di malattia ricoverati in Hospice e pazienti a domicilio è di circa 1:2-4.</p> <p>L'AIFA, con la determinazione 13.01.2010 pubblicata sul S.O n.21 alla G.U. n. 25 del 01.02.2010, ha modificato il regime di fornitura per i medicinali classificati come OSP 1 (cioè i medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili esclusivamente in ambito ospedaliero o in una struttura ad esso assimilabile) e come OSP 2 (cioè i medicinali soggetti a prescrizione medica limitativa, utilizzabili in ambiente ospedaliero, in una struttura ad esso assimilabile o in ambito extra ospedaliero, secondo disposizioni delle Regioni o delle province Autonome).</p> <p>Si ritiene necessario agire in tal senso anche per quanto riguarda il midazolam per renderlo disponibile anche nel setting domiciliare</p>
--	--	---	--	------------------	--

7. MORFINA solfato e MORFINA cloridrato						
SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA		USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA			NOTE
Indicazione	Posologia		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT si/no		
<p>Trattamento del dolore da moderato a grave e/o resistente agli altri antidolorifici, in particolare dolore associato a neoplasie, a infarto miocardico e dopo gli interventi chirurgici. Edema polmonare acuto. La morfina, inoltre, è indicata in anestesia generale e loco-regionale, e nella parto-analgesia epidurale.</p>	<p>Può essere somministrata "al bisogno" nel paziente con dispnea intermittente, o regolarmente a quelli con dispnea persistente. Una tipica dose iniziale è morfina 5-6 mg ogni 4 ore per os. Se necessario, questa può essere gradualmente aumentata. Se il paziente sta già assumendo un oppioide regolarmente, la dose può essere incrementata del 25% inizialmente e quindi ulteriormente aumentata.</p>	<p>Somministrazione per trattamento della dispnea. Incontrollata che non risponde alla terapia della patologia di base nel paziente in fase avanzata della malattia.</p>	<p>Ricerca bibliografica richiesta 1</p> <p>Ben-Aharon I, Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: A systematic review and meta-analysis. <i>Acta Oncol</i> 2012; 51: 996–1008.</p> <p>Clemens KE et al. Symptomatic Therapy of Dyspnea with Strong Opioids and Its Effect on Ventilation in Palliative Care Patients. <i>J Pain Symptom Manage</i> 2007; 33:473-481.</p> <p>Gomutbutra P et al. Management of Moderate-to-Severe Dyspnea in Hospitalized Patients Receiving Palliative Care. <i>J Pain Symptom Manage</i> 2013; 45:885-891.</p> <p>Jennings AL et al. Opioids for the palliation of breathlessness in advanced disease and terminal illness. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> 2012; 7:CD002066</p> <p>Burke AL. <i>Palliative care: an update on "terminal restlessness"</i>. <i>Med J Aust.</i> 1997 Jan 6;166(1):39-42</p> <p>M. Kloke1 & N. Cherny2, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*: Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†<i>Annals of Oncology</i> 26 (Supplement 5): v169–v173, 2015</p>	No		/

8. OCTREOTIDE						
SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA		USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA			NOTE
Indicazione	Posologia		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT		
<p>Controllo sintomatico e riduzione dei livelli plasmatici dell'ormone della crescita (GH) e IGF-1 in pazienti con acromegalia non adeguatamente controllati con terapia chirurgica o radioterapia. Octreotide è anche indicata nei pazienti acromegalici nei quali l'intervento chirurgico sia controindicato o comunque non accettato o in attesa che la radioterapia raggiunga la massima efficacia.</p> <p>Trattamento dei sintomi associati a tumori endocrini funzionanti gastro-entero-pancreatici (GEP) come tumori carcinoidi con caratteristiche della sindrome dacarcinoide (vedere paragrafo 5.1).</p> <p>Prevenzione delle complicazioni conseguenti ad interventi chirurgici sul pancreas. Trattamento d'urgenza per bloccare l'emorragia e proteggere dal risanguinamento causati da varici gastro-esofagee in pazienti cirrotici. Octreotide è da utilizzarsi in associazione con uno specifico trattamento come la scleroterapia endoscopica</p>	<p>Soluzione iniettabile. <i>Tumori endocrini gastro-entero-pancreatici</i> Iniziare con Octreotide 0,05 mg una o due volte al giorno per via sottocutanea. Sulla base della risposta clinica, effetto sui livelli di ormoni prodotti dal tumore (in caso di tumori carcinoidi, delle concentrazioni urinarie di acido 5- idrossiindolacetico) e della tollerabilità il dosaggio può essere gradualmente aumentato a 0,1 – 0,2 mg 3 volte al giorno. In alcuni casi eccezionali è necessario ricorrere a dosaggi superiori. Le dosi di mantenimento devono essere adattate al singolo paziente.</p> <p><i>Complicazioni conseguenti ad interventi chirurgici sul pancreas</i> 0,1 mg 3 volte al giorno per via sottocutanea per 7 giorni consecutivi, iniziando il giorno dell'intervento almeno 1 ora prima della laparotomia.</p> <p><i>Emorragie da varici gastro-esofagee</i> 25 microgrammi/ora in infusione endovenosa (i.v.) continua per 5 giorni. Octreotide Hospira può essere somministrata diluita in soluzione fisiologica. Nei pazienti cirrotici con emorragie da varici gastro-esofagee, Octreotide Hospira è stata ben tollerata in infusione endovenosa</p>	<p>Somministrazione per trattamento del vomito nel paziente in fase avanzata di malattia</p>	<p>Ricerca bibliografica richiesta 1</p> <p>Gordon P et al. Nausea and vomiting in advanced cancer. <i>Eur J Pharmacol</i> 2014; 722:187-191.</p> <p>Gupta M et al. Nausea and vomiting in advanced cancer: the Cleveland Clinic protocol. <i>J Support Oncol</i> 2013; 11:8–13.</p> <p>Ang Sk et al: Nausea and vomiting in advanced cancer. <i>American Journal of Hospice Palliative Medicine</i> 27(3) 219-225</p>	No		/

		<p>Somministrazione per per trattamento dell'occlusione intestinale sintomatica nel paziente in fase avanzata di malattia.</p>	<p>Ricerca bibliografica richiesta 2</p> <p>Mercadante S et al. Medical Treatment for Inoperable Malignant Bowel Obstruction: A Qualitative Systematic Review. <i>J Pain Symptom Manage</i> 2007; 33:217-223.</p> <p>Mercadante S et al. Octreotide for malignant bowel obstruction: Twenty years after. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> 2012; 83:388-392</p> <p>Ripamonti CI et al. Management of malignant bowel obstruction. <i>Eur J Cancer</i> 2008; 44:1105-1115.</p> <p>Gordon P et al. Nausea and vomiting in advanced cancer. <i>Eur J Pharmacol</i> 2014; 722:187-191.</p> <p>Gupta M et al. Nausea and vomiting in advanced cancer: the Cleveland Clinic protocol. <i>J Support Oncol</i> 2013; 11:8-13.</p> <p>Watari H, Hosaka M, Wakui Y, Nomura E, Hareyama H, Tanuma F, Hattori R, Azuma M, Kato H, Takeda N, Ariga S, Sakuragi N.: A prospective study on the efficacy of octreotide in the management of malignant bowel obstruction in gynecologic cancer. <i>Int J Gynecol Cancer</i>. 2012 May;22(4):692-6. doi: 10.1097/IGC.0b013e318244ce93</p> <p>Berger J et al: Medical Therapy of Malignant Bowel Obstruction With Octreotide, Dexamethasone, and Metoclopramide. <i>Am J Hosp Palliat Care</i>. 2016 May;33(4):407-10. doi: 10.1177/1049909115569047. Epub 2015 Feb 2.</p> <p>Faisinger RL et al: Symptom control in terminally ill patients with malignant bowel obstruction (MBO). <i>J pain Symptom Manage</i> 1994 9(1): 12-8</p> <p>Krouse RS: The international conference on malignant bowel obstruction: a meeting of the minds to advance palliative care research. <i>J Pain Symptom Manage</i> 2007; 34 (1 suppl): S1-6</p>	<p>NO</p>		
--	--	---	---	------------------	--	--