

I farmaci sottocute nelle cure palliative

R.Burello* - R.Gasparini* – M.Stivanello* – V.G. Recalenda**

*Dirigente Medico SS Hospice **Dirigente SC Farmacia Ospedaliera
ASL CN2

Le seguenti diapositive costituiscono parte del materiale didattico utilizzato per il Corso di Formazione Professionale organizzato dalla S.S. Hospice ASL CN2 e rivolto al personale sanitario della medesima Azienda.

I dati sono aggiornati al 12/5/2020.

Secondo i criteri dell'EBM, per ogni affermazione è riportata la voce bibliografica di riferimento.

A seguito della presentazione di ogni farmaco è stata aggiunta una bibliografia per chi volesse approfondire l'argomento.

Vie di somministrazione in cure palliative

La via di somministrazione preferibile è quella orale, perché meno invasiva, efficace, semplice e praticabile in qualsiasi contesto di cura.

I farmaci che è necessario continuare es. oppioidi, ansiolitici ed antiemetici dovrebbero essere convertiti **dalla via orale alla via sottocutanea** ... (BMJ vol.326, jan 2003, "Care of the dying patient: the last hours or days of life")

La via sottocutanea è preferibile se il paziente non può deglutire...

Prescrivere un'appropriata terapia al bisogno per i sintomi presenti, via s.c. o per os (se paz. capace di deglutire) e se necessario per infusione continua s.c. (Ministry of Health-New Zealand Government: Te Ara Whakapiri Principles and guidance for the last days of life-2015)

La somministrazione dei farmaci può essere difficile in presenza di:

- Disfagia
- Deficit cognitivi o dello stato di coscienza
- Nausea e vomito - occlusione intestinale
- Malassorbimento gastrointestinale - diarrea
- Impossibilità/rifiuto assunzione terapia per via orale
- Scarso patrimonio venoso e/o impossibilità/rifiuto di accessi venosi centrali (infezioni cvc)
- Terminalità

Modalità di somministrazione

- **Boli S.C. intermittenti:** utilizzati per la titolazione della terapia ai fini della prescrizione di infusione continua o laddove l'infusione continua non sia possibile
- **Infusione S.C. continua:** pompe elastomeriche, microinfusori

Boli intermittenti

- Iniettare i farmaci puri o con la minor diluizione possibile

Ad esempio:

- Morfina cloridrato 2,5 mg (**1/4 fiala**)= diluire 1 fiala da 10mg (1ml) in una siringa da 5 ml con soluzione fisiologica fino ad un volume totale di 4 ml; iniettare 1 ml nell'ago sottocute
- Morfina cloridrato **1/2 fiala** : diluire la fiala con soluzione fisiologica fino a volume totale di 2 ml e iniettare 1 ml
- Morfina cloridrato **1/3 fiala**: diluire con soluzione fisiologica a 3 ml totali e iniettare 1 ml

Infusione sottocutanea continua (CSCI)

- l'impiego nella CSCI di elastomeri, leggeri e portatili, aiuta a mantenere quanto possibile l'autonomia
- I farmaci possono essere somministrati attraverso:
 - **Pompa elastomerica** → serbatoio elastomerico e regolatore di flusso. Durata da 2 a 7 giorni, anche a flusso variabile.
 - **Pompa siringa** portatile a batteria

In alternativa, se non disponibili dispositivi infusionali a pompa è possibile somministrare il farmaco tramite infusione continua di **soluzione fisiologica 500 ml a 21 ml/ora**, da rinnovare all'esaurirsi della flebo (durata nominale 24 ore, ma con possibili variazioni individuali)

Gestione del dispositivo SC

- Deve essere sostituito ogni 3-7 giorni, a seconda del dispositivo utilizzato
- Verifica quotidiana del sito di inserzione: se il sito si infiamma, sostituire il set ed usare un nuovo sito
- Al primo posizionamento iniettare SF quanto basta per verificare il corretto posizionamento del set

IL SOTTOCUTE

Via di somministrazione dei farmaci nel paziente end-stage

- I farmaci che è necessario continuare es. oppioidi, ansiolitici ed antiemetici dovrebbero essere convertiti dalla via orale alla via sottocutanea

BMJ vol.326, jan 2003, p. 32 “Care of the dying patient: the last hours or days of life”

- nel 2010 anche la European Association of Palliative Care (EAPC) ha emanato raccomandazioni in cui è fortemente raccomandato l'utilizzo della via sottocutanea per la somministrazione di farmaci, in particolare di oppioidi, nel paziente che non è in grado di assumerli per os o per via transdermica.
- **La via sottocutanea** è preferibile se il paziente non può deglutire
- Prescrivere un'appropriate terapia al bisogno per i sintomi presenti, **via s.c** o per os (se paz. capace di deglutire) e se necessario **per infusione continua s.c.**

Ministry of Health-New Zealand Government: Te Ara Whakapiri Principles and guidance for the last days of life-2015; p. 43-44

MORFINA

SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA*:

- 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.
- Indicata in anestesia generale e loco-regionale e nella parto-analgesia epidurale.

USO OFF-LABEL** : **autorizzato AIFA**

Somministrazione per trattamento della dispnea incontrollata che non risponde alla terapia della patologia di base nel paziente in fase avanzata di malattia.

POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE *

può essere somministrata per via sottocutanea, intramuscolare nonché per via endovenosa ed epidurale nel caso in cui il medicinale non contenga conservanti.

* Riassunto delle caratteristiche del prodotto **morfina cloridrato** soluzione iniettabile. Documento reso disponibile da AIFA il 12/01/2017

** (Determina n. 128843/2018). (18A07694) (GU Serie Generale n.281 del 03-12-2018 Allegato 9)

Morfina in soggetto Naive

-Utilizzo del **bolo sottocute**:

- Inizialmente partire con Morfina sottocute al bisogno
- Dose raccomandata iniziale: 2,5 mg sottocute ripetibile ogni 30 minuti al bisogno

DOSAGGIO:

pz. Naif/naive: 1-2.5 mg sc al bisogno

- **Infusione sottocute continua**

- Se il semplice uso al bisogno non porta ad una remissione del dolore o sono necessarie più di 3 integrazioni al bisogno nelle 24 ore, considerare l'uso di un'infusione sottocute continua attraverso pompa infusoriale:
 - Calcolare la dose totale di Morfina al bisogno che il paziente ha richiesto nelle precedenti 24 ore e prescrivere la stessa quantità in infusione continua
 - Stabilire la **dose al bisogno in 1/6 della dose giornaliera** utilizzabile ogni 30 minuti in caso di picco dolorifico,
- Se il paziente non ha ancora sperimentato un periodo di 24 ore con Morfina sottocute al bisogno, la dose richiesta nelle 24 ore può essere ottenuta dalla somma della Morfina richiesta nelle precedenti 6-18 ore
 - Se il paziente non ha ancora utilizzato Morfina sottocute, per orientarsi nel dosaggio infusione continuo sottocute partire da 10 mg/24 ore e rivalutare dopo 24 ore, aumentando o riducendo il dosaggio sulla base dell'utilizzo di integrazioni al bisogno.
 - Per i soggetti anziani o con insufficienza renale che non hanno ancora utilizzato morfina sottocute invece è indicato incominciare con una dose di 5 mg/24 ore.

Issued by Pharmacy & Hospital Palliative Care Team Issued Date **July 2016** Classification 014-001-01-078

Authorised by P&T Committee Review **Period 36 mths** This information is correct at date of issue. Always check on that this is the most recent vers. New Zealand Government, Auckland.

This information is correct at date of issue. Always check on Waitemata DHB Controlled Documents site that this is the most recent version.

Valori di conversione: Morfina in soggetto non Naive

-**La biodisponibilità sistemica della Morfina orale** varia enormemente tra i vari soggetti quindi la tabelle di conversione del dosaggio hanno molte limitazioni. Garantiscono comunque una guida sicura per convertire gli oppioidi dalla via orale alla via parenterale o da un oppioide ad un altro. (In caso di dubbi consultare sempre il Centro di Cure Palliative di riferimento).

-**Passaggio della Morfina dalla via orale alla via sottocute:**

- Se il paziente che ha assunto Morfina per os diventa incapace di assumere farmaci per uso orale per una qualsiasi motivazione, in questo caso la dose orale va convertita alla dose sottocutanea
- Tenere sempre conto della notevole variabilità individuale nella dose equianalgescica di morfina tra orale e sottocute
- Quando si passa dalla via orale all'infusione sottocute continua di morfina l'approccio più sicuro è convertire solo la dose di fondo del paziente (non includere le dosi al bisogno) dividendo per 2 o per 3, poi aumentare in base alle integrazioni il giorno successivo.

PRIMA VIA	SECONDA VIA	VALORE	ESEMPIO
Morfina OS	Morfina SC	2:1 o 3:1 *	30mg Morfina OS = 10-15mg Morfina SC
Morfina EV	Morfina SC	1:1 ***	1mg Morfina EV = 1 mg Morfina SC

(NB: 1mg= 1000 mcg)

*: Il valore equianalgescico è compreso tra 2:1 e 3:1. Dividere il valore per os per 2 potrebbe portare ad un leggero incremento dell'effetto analgesico, dividere per 3 potrebbe portare ad una leggera diminuzione dell'analgesia. Quest'ultima via può essere consigliata in alcuni casi, ad esempio se preoccupati dall'assorbimento o dall'adesione alla terapia.

***: Si raccomanda il valore 1:1 nonostante alcuni centri raccomandino il valore 1:2, il quale può essere conservativo quando si tratta di convertire da sottocute a endovena ma al contrario è un valore sovrastimato quando si passa da endovena a sottocute

Inizio e durata d'azione della Morfina

VIA	INIZIO	T max (range)*	Picco	Durata
Bolo Sottocute	15-20 min	15 min (10-15 min)	50-90 min	4 ore
Bolo endovena	2-5 min	< 5 min	20 min	4 ore

* il tempo necessario per raggiungere la massima concentrazione plasmatica

Procedura di somministrazione Sottocute:

- Dovrebbe essere somministrata attraverso cannula intima a T (Butterfly) o direttamente con ago sottocute
- La cannula dovrebbe essere sciacquata con 0.2 ml di acqua PPI dopo la somministrazione del farmaco
- Per i boli al bisogno dovrebbe essere utilizzata la concentrazione 10 mg/ml
- Può essere somministrata mediante pompa infusionale.

Issued by Pharmacy & Hospital Palliative Care Team Issued Date July 2016 Classification 014-001-01-078 Authorised by P&T Committee Review Period 36 mths
This information is correct at date of issue. Always check on Waitemata DHB Controlled Documents site that this is the most recent vers. New Zealand
Government, Auckland.

CSCI

MAI INIZIARE CON UN ELASTOMERO EV/ (SC) senza dose carico

Il tempo necessario per raggiungere un livello di concentrazione costante (= equilibrio tra quantità somministrata – distribuzione nell'organismo – eliminazione) **senza dose carico** è pari a circa 6 VOLTE l'emivita terminale.

(*Analgesia mediante pompa elastometrica : protocolli nel dolore acuto / Aniello De Nicola Livorno MB & Care, 2009) :

Es: morfina emivita 1,5 ore (Palliative Care Formulary 6°edizione (PCF6) 2017) ($t_{1/2}$) X 6 = 9 ore

altri autori ($t_{1/2}$)= da 2 a 6 ore X 6 = 12/36 ore

Percentuale del valore di plateau raggiunto in rapporto al tempo in corso di infusione continua del farmaco:

Tempo (in emivite):1 // 2 // 3 // 3,3 // 6 --> Percentuale del plateau: 50 // 75 // 88 // 90// 98

(da tabella2- Principi guida nell'infusione continua in un paziente di 70 kg in "Analgesia mediante pompa elastometrica : protocolli nel dolore acuto / Aniello De Nicola Livorno MB & Care, 2009)

La somministrazione di un oppioide di mantenimento (ev/(sc)) senza dose carico generalmente comporta un periodo di dolore inutile

Somministrazione Morfina

Diluizione

- Per la gestione del bolo sottocute **non** è necessaria alcuna diluizione
- Quando diluita si raccomanda di utilizzare acqua per preparazione iniettabili (Acqua PPI)

Materiale addizionale

- Cannula Intima sottocute a T
- Pompa infusoria se richiesta infusione continua

Compatibilità e incompatibilità della Morfina (si fa riferimento ai testi e relativa bibliografia perché la stabilità mostrata a certi dosaggi non implica che ciò avvenga a differenti concentrazioni)

- La **Morfina cloridrato** è **compatibile** con:

soluzione fisiologica 0,9 %, acqua per soluzioni iniettabili(*),

metoclopramide(*)(**)

joscina br.(*)(**),

midazolam (*)(**),

aloperidolo (*)(**),

Morfina midazolam e Joscina br. costituiscono una miscela compatibile ()(***)**

Per miscibilità con altri farmaci verificare le compatibilità in letteratura

- La Morfina è **incompatibile** con:

Ketorolac a determinate concentrazioni (),**

alte dosi di Midazolam o Aloperidolo ()(***)**

- **Mai utilizzare una soluzione/infusione che presenta precipitato**

(*) Issued by Pharmacy & Hospital Palliative Care Team Issued Date July 2016 Classification 014-001-01-078 Authorised by P&T Committee Review Period 36 mths This information is correct at date of issue. Always check on Waitemata DHB Controlled Documents site that this is the most recent vers. New Zealand Government, Auckland.

(**) The syringe Driver. Continuous subcutaneous infusions in palliative care – 4° edition.

(***) Palliative Care Formulary - 6°edition.

Morfina e stabilità in soluzione

Stabilità in soluzione : Morphine hydrochloride

– In PoliPropilene in Na Cl 0,9% o Gluc 5%, in concentrazione 1 mg/ml

a 37°C, in presenza di luce, stabilità 2 giorni

Truelle-Hugon B, Tourette G, Couineaux B, Gache-Charrette C. Study of Lavoisier morphine chlorhydrate in different active perfusion systems after reconstitution in different solvents. Ann Pharm Fr 1997 ; 55: 216-223.

Bibliografia della Morfina

off label:

per **INDICAZIONI** (DISPNEA) (**autorizzato azienda**)

- Evidence-Based Interventions to Improve the Palliative Care of Pain, Dyspnea, and Depression at the End of Life: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians, *Annals of Internal Medicine* **2008**
- In : "Symptom management in advanced cancer": Last days, 2009, pag.426-427 Palliativedrugs.com Ltd
- Oxford Handbook of Palliative Care. Oxford University Press. Second edition. 2009
- Am J Resp and Cr Care M, vol.185 2012: "American Thoracic Society Documents. An official Am Th Soc statement: update on the mechanism, assesment and management of dyspnea"
- Ministry of Health-New Zealand Government: Te Ara Whakapiri Principles and guidance for the last days of life-2015; p. 43-44
- Elaborato Intersocietario dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) e Società Italiana di Cure Palliative (SICP); Ed. Fondazione Floriani-2015
- Annals of Oncology 26 (suppl. 5), 2015; Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines
- Care of dying adults in the last days of life. NICE guideline 16 Dic 2015
- The Syringe Driver: Continuous Subcutaneous Infusions in Palliative Care. Di Andrew Dickman, Jennifer Schneider. Oxford University Press. Fourt edition. 2016
- non autorizzato AIC ma suggerito da Prontuario Farmaceutico Nazionale Italiano (INPF) e Palliative Care Formulary 6°edizione (PCF6) 2017
- Scottish Palliative Care Guidelines ; NHS Scotland, 2017
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines **2017**

- J Pain Symptom Manage. 2007 Apr;33(4):473- 81. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. - Clemens KE1, Klaschik E.;
- Wien Med Wochenschr. 2009 Dec;159(23-24):577-82. doi: 10.1007/s10354-009-0726-0. Opioids for symptomatic therapy of dyspnoea in patients with advanced chronic heart failure--is there evidence? Hochgerner M1, Fruhwald FM, Strohscheer I.
- Ben-Aharon I, Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: A systematic review and meta-analysis. Acta Oncol 2012; 51: 996–1008.
- Clemens KE et al. Symptomatic Therapy of Dyspnea with Strong Opioids and Its Effect on Ventilation in Palliative Care Patients. J Pain Symptom Manage 2007; 33:473-481.
- Gomutbutra P et al. Management of Moderate-to-Severe Dyspnea in Hospitalized Patients Receiving Palliative Care. J Pain Symptom Manage 2013; 45:885-891.
- Jennings AL et al. Opioids for the palliation of breathlessness in advanced disease and terminal illness. Cochrane Database Syst Rev 2012; 7:CD002066
- Burke AL. Palliative care: an update on "terminal restlessness". Med J Aust. **1997** Jan 6;166(1):39-42
- Documento intersocietario AIPO-SICP "Cure Palliative e trattamento della dispnea refrattaria nell'insufficienza respiratoria cronica" 5/2015
- Strieder M1, Pecherstorfer M1, Kreye G2.: Symptomatic treatment of dyspnea in advanced cancer patients : A narrative review of the current literature. Wien Med Wochenschr. **2017** Sep 18. doi: 10.1007/s10354-017-0600-4. [Epub ahead of print]
- M. Kloke1 & N. Cherny2, on behalf of the ESMO Guidelines Committee*: Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v169–v173, 2015
- Reid CM et al. Oxycodone for cancer – related pain: meta-analysis of randomized controlled trials. Archives of Internal medicine. 2006; 166: 837-834
- WDHB Opioid protocol – Oral and IV – Acute Pain (Adults), Sep 2015.
- Sutherland J et al. (eds). Notes on Injectable Drugs- Adults 7th Edition 2015. New Zealand Hospital Pharmacists' Association, Wellington NZ.
- Dickman A, Schneider J. The Syringe Driver – Continuous subcutaneous infusions in palliative care. 3rd ed. New York: Oxford university press; 2011.
- WDHB Administration of Medicines - via Enteral Feeding Tubes Protocol, Feb 2010.



Bibliografia Morfina

- Assessment and management of dyspnea in palliative care, UpToDate 2017
- MacLeod R, Vella-Brincat J , MacLeod A, The Palliative Care Handbook 6th edition 2012, Soar Printers.
http://www.hospice.org.nz/cms_show_download.php?id=377
- Medsafe Website – Morphine Sulphate Datasheets.
<http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/d/dblMorphinesulphbpinj.pdf>
- <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/m/m-EslonSRcap.pdf> [cited 19/4/2016]
- Twycross R, Wilcock A, Howard P (eds). Palliative Care Formulary Online edition – Principles of Use of Analgesics, Opioid Dose Conversion Ratios, Morphine monograph and Appendix 3 Compatibility charts.
<http://www.palliativesdrugs.com> [cited 19/4/2016]
- World Health Organisation (1996) Cancer Pain Relief. World Health Organisation, Geneva.
<http://whqlibdoc.who.int/publications/9241544821.pdf>
- Palliative Care: Oral Morphine Initiation and Dose Titration Guide for Opioid Naïve Patients. WDHB Quality Use of Medicines Sep 2014. http://www.saferx.co.nz/Morphine_titration_guide.pdf

MIDAZOLAM

SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA (*):

SEDAZIONE COSCIENTE prima e durante procedure diagnostiche o terapeutiche con o senza anestesia locale. Per via EV, IM, Rettale in strutture ospedaliere o ad esse assimilate.

ANESTESIA

– premedicazione prima dell'induzione dell'anestesia. Per via EV, IM, Rettale, in strutture ospedaliere o ad esse assimilate.

– induzione dell'anestesia. Per via EV, in strutture ospedaliere o ad esse assimilate

SEDAZIONE IN UNITÀ DI CURA INTENSIVA. Per via EV, in strutture ospedaliere o ad esse assimilate.

TRATTAMENTO DI CRISI CONVULSIVE ACUTE PROLUNGATE, in bambini e adolescenti (da 3 mesi a < 18 anni). Per via orale 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.

(*) tratto da: Tavolo Tecnico di Lavoro sull'uso dei farmaci per le Cure Palliative off-label composto dalla Società Italiana di Cure Palliative (SICP) e dall'Agenzia Italiana del Farmaco

off label per modalità e indicazioni: autorizzato AIFA (**)

Somministrazione endovenosa/intramuscolare/**sottocutanea**/orale per agitazione psicomotoria/delirium per pazienti in fase terminale

Somministrazione endovenosa/intramuscolare/**sottocutanea** per convulsioni in pazienti in fase terminale

Somministrazione **sottocutanea**/intramuscolare per sedazione periprocedurale (ad esempio durante manovre terapeutiche/assistenziali) in pazienti in fase avanzata di malattia e non in fase di terminalità.

Somministrazione endovenosa/intramuscolare/**sottocutanea** per la sedazione palliativa di tutti i sintomi che causano angoscia e sofferenza, che non rispondono al trattamento con farmaci specifici, nel paziente terminale.

(ANSIA, INSONNIA, AGITAZIONE / DELIRIUM, DISPNEA, CONVULSIONI, SEDAZIONE PALLIATIVA / TERMINALE, SEDAZIONE PERIPROCEDURALE)

(**) (Determina n. 128843/2018). (18A07694) (GU Serie Generale n.281 del 03-12-2018 Allegato 9)

MECCANISMO D'AZIONE(***)

Il midazolam è una benzodiazepina a breve durata d'azione che agisce a livello dei recettori GABA potenziandone l'azione a livello del sistema nervoso centrale

Ha effetto ansiolitico, sedativo, anticonvulsivo e miorilassante

(***) Issued by Pharmacy & Hospital Palliative Care Team Issued Date July 2016 Classification 014-001-01-073 Authorised by P&T Committee Review Period 36 mths This information is correct at date of issue. Always check on Waitemata DHB Controlled Documents site that this is the most recent vers. New Zealand Government, Auckland.

Dosaggio Midazolam

Issued by Pharmacy & Hospital Palliative Care Team Issued Date July 2016 Classification 014-001-01-073 Authorised by P&T Committee Review Period 36 mths This information is correct at date of issue. Always check on Waitemata DHB Controlled Documents site that this is the most recent vers. New Zealand Government, Auckland.

Indicazioni (in/off)	Dose iniziale e al bisogno	Dose iniziale per infusione	Range dose 24 ore
Ansia Irrequietezza Dispnea Spasmi Mioclonie Singhiozzo	Dose iniziale: 2.5 mg Dose al bisogno: 2.5-5 mg ogni 30 minuti	10 mg	10-20 mg fino ad un massimo di 60mg/die
Convulsioni	Dose iniziale/bisogno: 10mg/ ripetibile ogni 30 minuti	15-30 mg	30-60mg
Sedazione terminale	Dose iniziale: 5-10 mg	0.5-1 mg/h	
Prevenzione astinenza benzodiazepine in paziente che non assume più terapie per OS	Dose iniziale/bisogno: 2.5-5mg/ripetibile ogni 30 minuti	10 mg	
Non esiste un vero dosaggio massimo per il Midazolam, è necessario regolarsi in base all'effetto clinico, tuttavia se si superano i 30mg/24h meglio consultare il centro di Cure Palliative di riferimento			

Conversione da altre Benzodiazepine

Issued by Pharmacy & Hospital Palliative Care Team Issued Date July 2016 Classification 014-001-01-073 Authorised by P&T Committee Review Period 36 mths This information is correct at date of issue. Always check on Waitemata DHB Controlled Documents site that this is the most recent vers. New Zealand Government, Auckland.

Benzodiazepina	Dose e via di somministrazione	Equivalente midazolam
Diazepam	10 mg os/rettale	2.5 Midazolam sottocute
Clonazepam (Rivotril)	1 mg os/sottocute	
Lorazepam (Tavor, Control)	1 mg os/ endovena	
Oxazepam (Serpax)	15-30 mg os	
Temazepam (Normison)	10 mg os	

Somministrazione Midazolam

Diluizione:

- Per il bolo sottocute di Midazolam **non** è necessaria alcuna diluizione
- Quando messo in infusione il diluente per il Midazolam è acqua per preparazioni iniettabili

Materiale aggiuntivo:

- Ago-cannula Saf-T intima
- Eventuale pompa infusoriale

Compatibilità in infusione:

Acqua PPI, NaCl 0.9% (*),
morfina cloridrato (**),
aloperidolo(**),
metoclopramide(**),
joscina idrobromuro (**),
ossicodone (**)

Non compatibile: ketorolac(*)

Per miscibilità con altri farmaci verificare le compatibilità in letteratura

Non utilizzare se la soluzione mostra precipitato

(*) Issued by Pharmacy & Hospital Palliative Care Team Issued Date July 2016 Classification 014-001-01-073 Authorised by P&T Committee Review Period 36 mths This information is correct at date of issue. Always check on Waitemata DHB Controlled Documents site that this is the most recent vers. New Zealand Government, Auckland.

(**) The syringe Driver. Continuous subcutaneous infusions in palliative care – 4° edition.



Midazolam e stabilità in soluzione

In polietilene, soluzione 0.035 mg/ml a 22 °C: 24 ore

Martens HJ, De Goede PN, Van Loenen AC. Sorption of various drugs in polyvinyl chloride, glass, and polyethylene-lined infusion containers. Am J Hosp Pharm ; 47: 369-373. 1990



Midazolam: controindicazioni e precauzioni

Monitorare sempre il livello di sedazione

Controindicato in:

- Pazienti con nota ipersensibilità al Midazolam
- Insufficienza respiratoria acuta/severa (eccetto in fase preterminale)
- Severa depressione respiratoria (eccetto in fase preterminale)
- Sindrome delle apnee del sonno (eccetto in fase preterminale)
- Insufficienza epatica severa (eccetto in fase preterminale)
- Miastenia gravis (eccetto in fase preterminale)

Precauzioni in:

- Insufficienza respiratoria cronica
- Insufficienza epatica
- Disfunzioni cardiache
- Insufficienza renale cronica

Possibili effetti avversi

- Eccessiva sedazione
- Ipotonia
- Atassia
- Confusione
- Vertigini
- Depressione respiratoria
- Amnesia
- Fatigue
- Rash cutanei/prurito
- Ipotensione
- Allucinazioni
- Reazioni paradosse (soprattutto in età avanzata): agitazione, delirium, insonnia, eccitazione, movimenti involontari, rabbia.

Bibliografia del Midazolam

per **VIA** (S.C.) (CSCI) e per **INDICAZIONI** (ANSIA; INSONNIA; DELIRIUM; DISPNEA; CONVULSIONI; SEDAIONE TERMINALE)

- BMJ vol.326, jan 2003, p. 32 “Care of the dying patient: the last hours or days of life”
- J Pain and Symptoms management, 2009.vol. 38 n.3 “Off-label prescription in italian hospices: a national survey”
- H.M. Chochinov, W.Breithart: Handbook of psychiatry in palliative medicine. Oxford University 2009, Press. p.91
- Oxford Handbook of Palliative Care. Oxford University Press. Second edition. 2009
- “ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation”.Annals of Oncology 25 (supplement 3), 2014
- Ministry of Health-New Zealand Government: Te Ara Whakapiri Principles and guidance for the last days of life-2015
- Treatment of dyspnoea in advanced cancer patients:ESMO clinical practice guidelines.Annals of Oncology 26,suppl.5,v 169-173,2015
- Care of dying adults in the last days of life. NICE guideline 16 Dic 2015
- Guidelines for the management of agitation & delirium.In Palliativedrugs.com : Willowbrook Hospice UK;2016
- The Syringe Driver: Continuous Subcutaneous Infusions in Palliative Care. Di Andrew Dickman, Jennifer Schneider. Oxford University Press. Fourt edition. 2016
- J Pain and Symptoms management,2017,vol.54 n.1 “Off –label medication use in the impatient palliative care unit
- Scottish Palliative Care Guidelines ;NHS Scotland 2017
- Palliative sedation, UpToDate 2017
- non autorizzato AIC ma suggerito da Prontuario Farmaceutico Nazionale Italiano (INPF) e Palliative Care Formulary 6° edizione (PCF6) 2017
- Dickman A, Schneider J. The Syringe Driver – Continuous subcutaneous infusions in palliative care. 3rd ed. New York: Oxford university press; 2011.

Bibliografia Midazolam

“MIDAZOLAM AND PALLIATIVE CARE”; “MIDAZOLAM DELIRIUM AND AGITATION AND PALLIATIVE CARE”

1. Franken LG et al.: “Population pharmacodynamic modelling of midazolam induced sedation in terminally ill adult patients”. Br J Clin Pharmacol. 2017 Sep 27.
2. 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.
3. Bobb B.: “A Review of Palliative Sedation”. Nurs Clin North Am. 2016 Sep;51(3):449-57.
4. 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
5. Lawlor PG, Bush SH.: “Delirium in patients with cancer: assessment, impact, mechanisms and management”. Nat Rev Clin Oncol. 2015 Feb;12(2):77-92.
6. 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.
7. 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.
8. Lawlor PG, Bush SH: “Delirium in patients with cancer: assessment, impact, mechanisms and management”. Nat Rev Clin Oncol. 2015 Feb;12(2):77-92.

“MIDAZOLAM SEIZURES PALLIATIVE CARE”

1. 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.
2. Harris N et al.: “Seizure management in children requiring palliative care: a review of current practice”. BMJ Support Palliat Care. 2017 Jul.7

“PALLIATIVE SEDATION, PRACTICE GUIDELINES, DRUG MONITORING, QUALITY ASSURANCE”MIDAZOLAM AND PALLIATIVE CARE”

1. 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.
2. 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. 70
3. 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;
4. 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.
5. 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.
6. Bleasel MD et al.: “Plasma concentrations of midazolam during continuous subcutaneous administration in palliative care”. Palliat Med. 1994;8(3):231-6.
7. 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.

RCT

1. Pecking M, et al.: “Absolute bioavailability of midazolam after subcutaneous administration to healthy volunteers”. Br J Clin Pharmacol. 2002 Oct;54(4):357-62.

Bibliografia Midazolam

- Medsafe Website – Midazolam Datasheet <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/h/Hypnovelinj.pdf> [cited 10/5/2016]
- - Twycross R, Wilcock A, Howard P (eds). Palliative Care Formulary Online edition – Midazolam monograph and Appendix 3 Compatibility charts. <http://www.palliativedrugs.com> [cited 10/5/2016]
- - MacLeod R, Vella-Brincat J , MacLeod A, The Palliative Care Handbook 6th edition 2012, Soar Printers. http://www.hospice.org.nz/cms_show_download.php?id=377
- - Back I et al (eds). Palliative Medicine Handbook Online edition. BPM Books, Cardiff, UK. <http://book.pallcare.info> [cited 10/5/2016]
- - New Zealand Formulary online, release 47-1 May 2016 – Midazolam monograph. <http://nzf.org.nz> [cited 10/5/2016]
- -"Symptom management in advanced cancer": Last days, 2009,pag.426-427 Palliativedrugs.com Ltd



JOSCINA BUTILBROMURO

Indicato per:

- Spasmo spastico-dolorose del tratto gastroenterico e genito-urinario (*)

(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. In questi pazienti si consiglia di usare la via **sottocutanea** o endovenosa.) (*)

off –label per modalità e indicazioni: **autorizzato AIFA (**)**

Somministrazione **sottocutanea**, anche in combinazione con altri farmaci, in infusione continua (aloperidolo, morfina, tramadolo,)

Somministrazione **sottocutanea**/endovenosa per ridurre le 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).

Formulazioni disponibili

Una fiala da 1 ml contiene: N-butilbromuro di joscina 20 mg(*).

Meccanismo d'azione

La Joscina Butilbromuro è un farmaco antimuscarinico con effetto rilassante sulla muscolatura liscia ed effetto antisecretorio.

Non supera la barriera emato-encefalica.

Effetto indesiderato di frequenza comune: tachicardia. Frequenza non nota: ritenzione urinaria. (*)

Issued by Pharmacy & Hospital Palliative Care Team Issued Date april 2016 Classification 014-00-01-070 Authorised by P&T Committee Review Period 12 mths This information is correct at date of issue. Always check on Waitemata DHB Controlled Documents site that this is the most recent vers. New Zealand Government, Auckland.

(*) Riassunto delle caratteristiche del prodotto: documento reso disponibile da AIFA il 22/01/2019

(**) (Determina n. 128843/2018). (18A07694) (GU Serie Generale n.281 del 03-12-2018 Allegato 9)

Dosaggio: JOScina BUTILBROMURO

Issued by Pharmacy & Hospital Palliative Care Team Issued Date april 2016 Classification 014-00-01-070 Authorised by P&T Committee Review Period 12 mths This information is correct at date of issue. Always check on Waitemata DHB Controlled Documents site that this is the most recent vers. New Zealand Government, Auckland.

S.C. al Bisogno	20mg ogni 1-2 ore sottocute fino ad un max di 120mg die
Infusione continua sottocute	Rantolo: 20 mg a bolo, poi 20-120 mg 24h Ostruzione/Colica: 20 mg a bolo, poi 60 mg 24h Spasmo vescicale: 20 mg a bolo, poi 20-120mg 24h

Somministrazione JOSCINA BUTILBROMURO

Diluizione (*)

- Per il bolo sottocute **NON** è necessaria alcuna diluizione
- Per le infusione la diluizione raccomandata è acqua per preparazioni iniettabili

Materiale aggiuntivo (*)

- Ago-cannula Saf-T intima
- Eventuale pompa per infusione continua

Somministrazione: (*)

- Iniettare sottocute attraverso ago-cannula o direttamente con ago
- Sciacquare l'ago cannula con 0,2ml di Acqua PPI dopo la somministrazione

Compatibile con:

Acqua PPI, NaCl 0.9% (*),

Morfina cloridrato (**), midazolam (**), metoclopramide(**), aloperidolo (**), in miscela a due farmaci:

Morfina midazolam e Joscina br. costituiscono una miscela compatibile (*)**

Per miscibilità con altri farmaci verificare le compatibilità in letteratura

Interazioni farmacologiche (*)

- Farmaci anticolinergici
- Antistaminici
- Inibitori della Monoamino-ossidasi
- Antidepressivi triciclici
- Farmaci procinetici (metoclopramide)

(*) Issued by Pharmacy & Hospital Palliative Care Team Issued Date april 2016 Classification 014-00-01-070 Authorised by P&T Committee Review Period 12 mths This information is correct at date of issue. Always check on Waitemata DHB Controlled Documents site that this is the most recent vers. New Zealand Government, Auckland.

(**) The syringe Driver. Continuous subcutaneous infusions in palliative care – 4° edition.

(***) Palliative Care Formulary - 6°edition.



JOSCINA BUTILBROMURO e stabilità in soluzione

Stabilità in soluzione : **ASSENZA DI DATI** per il singolo farmaco

- In polipropilene, in miscela con morfina cloridrato (10 mg/ml) in NaCl 0.9% a 25 °C: **15 giorni**

Barcia E, Reyes R, Azuara L, Sánchez Y, Negro S. Stability and compatibility of binary mixtures of morphine hydrochloride with hyoscine-n-butyl bromide. Support Care Cancer ; 13, 4: 239-245. 2005



Controindicazioni e precauzioni: JOScina BUTILBROMURO

Controindicazioni:

- Ipersensibilità alla Joscina-butilbromuro
- Glaucoma ad angolo chiuso
- Miastenia gravis
- Megacolon
- Ipertrofia prostatica con ritenzione urinaria
- Stenosi meccanica intestinale
- Tachicardia

Precauzioni

- Età avanzata
- Ritenzione urinaria
- Patologia cardiovascolare

Possibili effetti avversi

- Xerostomia
- Vertigini
- Visione sfocata
- Ritenzione urinaria
- Costipazione
- Tachicardia

Osservazione e monitoraggio

- Controllare la xerostomia, ritenzione urinaria e costipazione



Bibliografia JOSCIINA BUTILBROMURO

off label:

per **VIA** (S.C.) (CSCI) e per **INDICAZIONI** (SEGREZIONI; RANTOLO TERMINALE; COLICHE ADDOMINALI)

- Palliativ Med, 2003 vol.6, n.4 “Competency in end of life care: last hours of life”
- J Pain and Symptoms management, 2009.vol. 38 n.3 “Off-label prescription in italian hospices: a national survey”
- In :”Symptom management in advanced cancer”: Last days, pag.426-427, 2009 Palliativedrugs.com Ltd
- Oxford Handbook of Palliative Care. Oxford University Press. Second edition. 2009
- Ministry of Health-New Zealand Government: Te Ara Whakapiri Principles and guidance for the last days of life-2015
- Care of dying adults in the last days of life. NICE guideline 16 Dic 2015
- The Syringe Driver: Continuous Subcutaneous Infusions in Palliative Care. Di Andrew Dickman, Jennifer Schneider. Oxford University Press. Fourt edition. 2016
- J Pain and Symptoms management,2017,vol.54 n.1 “Off –label medication use in the impatient palliative care unit
- non autorizzato AIC per via S.C. ma suggerito da Prontuario Farmaceutico Nazionale Italiano(INPF) e Palliative care Formulary 6° edizione (PCF6) 2017
- non autorizzato AIC per queste indicazioni ma suggerito da ProntTwycross R, Wilcock A (eds). Palliative Care Formulary 4th edition. Palliativedrugs.com Ltd. 2011
- - McClintock A, (ed) Notes on Injectable Drugs 5th Edition 2004. New Zealand Healthcare Pharmacists’ Association Wellington, NZ.
- - Smith, S. Compatibility of syringe driver admixtures for continuous subcutaneous infusion, Pharmacy Department Auckland Hospital 2002uario Farmaceutico Nazionale Italiano(INPF) e Palliative care Formulary 6° edizione (PCF6) 2017

Hyoscine butylbromide, cancer, palliative care

1. 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.
2. Barcia E.et al.: Stability and compatibility f binary mixtures of morphine hydrochloride with hyoscine N- butyl bromide. Support Care Cancer 2005; 13:239.
3. Negro S, Reyes R, Azuara ML, Sanchez Y, Barcia E.: Morphine, haloperidol and hyoscine Nbutyl bromide combined in sc infusion solutions : compatibility and stability evaluation in terminal oncology patients.Int J Pharm 2006 ; 307: 278-284.
4. 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.
5. 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.
6. Agenzia Italiana del Farmaco, Guida all'uso dei farmaci, 233, 2008.

Hyoscine butylbromide, death rattle, cancer, palliative care

1. Clark K1, Currow DC, Agar M, Fazekas BS, Abernethy AP. A pilot phase II randomized, crossover, double-blinded, controlled efficacy study of octreotide versus hyoscine hydrobromide for control of noisy breathing at the end-of-life. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2008;22(2):131-8.
2. Likar, R.; Molnar, M.; Rupacher, E.; Pipam, W.; Deutsch, J.; Mörtl, M.; Baumgartner, J.; Grießinger, N.; Sittl, R.: A Clinical Study Examining the Efficacy of Scopolamin-Hydrobromide in Patients with Death Rattle (A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study). Z Palliativemed 2002; 3:15-9.
3. Likar R1, Rupacher E, Kager H, Molnar M, Pipam W, Sittl R.Efficacy of glycopyrronium bromide and scopolamine hydrobromide in patients with death rattle: a randomized controlled study. Eur J Med 2008, 120:679-83
4. Wildiers H et al. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. J Pain Symptom Manage 39:124, 2009.
5. Mercadante S. et al. Refractory death rattle: deep aspiration facilitates the effects of antisecretory agents. J Pain Symptom Manage 41; 637, 2011.

Hyoscine butylbromide, Malignant bowel obstruction, palliative care

1. 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. J Pain Symptom Manage 19:23–34, 2000.
2. Ripamonti Cl. et al. Management of malignant bowel obstruction. Eur J Cancer; 44:1105, 2008.
3. Klein C, Stiel S, Bükki J, Ostgathe C, Pharmacological treatment of malignant bowel obstruction in severely ill and dying patients: a systematic literature review. Schmerz. Sep;26 (5):587-99, 2012.

Bibliografia JOSCINA BUTILBROMURO

- Medsafe Website – Buscopan Datasheet.
<http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/b/Buscopantabinj.pdf>
- Back I (eds). Palliative Medicine Handbook (Online Edition). BPM Books, Cardiff, UK.
(<http://book.pallcare.info/>)



ALOPERIDOLO

SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA:

cp/gtt/sol. orale (*):

Agitazione psicomotoria in caso di: - Stati maniacali, demenza, oligofrenia, psicopatia, schizofrenia acuta e cronica, alcolismo, disordini di personalità di tipo compulsivo, paranoide, istrionico.

Deliri ed allucinazioni in caso di: - Schizofrenia acuta e cronica, paranoia, confusione mentale acuta, alcolismo (Sindrome di Korsakoff), ipocondriasi, disordini di personalità di tipo paranoide, schizoide, schizotipico, antisociale, alcuni casi di tipo borderline.- Movimenti coreiformi.- Agitazione, aggressività e reazioni di fuga in soggetti anziani.- Tics e balbuzie.- Vomito.- Singhiozzo. - Sindromi da astinenza da alcool..

Riassunto delle caratteristiche del prodotto Serenase documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

fl/ solo im (*):

Forme resistenti di eccitamento psicomotorio, psicosi acute deliranti e/o allucinatorie, psicosi croniche. L'impiego del prodotto ad alte dosi va limitato alla terapia delle forme resistenti di: sindromi di eccitamento psicomotorio, psicosi acute deliranti e/o allucinatorie, psicosi croniche. Nel trattamento dei dolori intensi generalmente in associazione con analgesici stupefacenti.

(*) Riassunto delle caratteristiche del prodotto aloperidolo soluzione iniettabile per uso intramuscolare. Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Off label per modalità indicazioni: **autorizzato AIFA (**)**

Somministrazione **sottocutanea** per agitazione psicomotoria/delirio in fase avanzata di malattia (pazienti con aspettativa di vita presumibile < 3 mesi)

Somministrazione **sottocutanea** per il controllo di nausea/vomito/singhiozzo in pazienti che necessitano di terapia sintomatica di supporto in fase avanzata di malattia (aspettativa di vita presumibile < 3 mesi)

(**) (Determina n. 128843/2018). (18A07694) (GU Serie Generale n.281 del 03-12-2018 Allegato 9)

Formulazioni disponibili

Aloperidolo fiale 2 mg / 2 ml (fiale da 5 mg in 2 ml)

RATIO:

OS:SC = 1:1

Meccanismo d'azione

L'aloperidolo è un antipsicotico tipico. È un antagonista specifico del recettore dopaminergico D2 e di conseguenza ha una marcata capacità inibitoria a livello della "Chemotattical Trigger Zone" (CTZ) con conseguente effetto antiemetico per la maggior parte delle cause di vomito indotto da stimolazione della CTZ, come ad esempio farmaci come la morfina, insufficienza epatica o renale, sepsi e ipercalcemia

Issued by Pharmacy & Hospital Palliative Care Team Issued Date June 2016 Classification 014-001-01-068 Authorised by P&T Committee Review Period 36 mths This information is correct at date of issue. Always check on Waitemata DHB Controlled Documents site that this is the most recent vers. New Zealand Government, Auckland.



Dosaggi Aloperidolo

Issued by Pharmacy & Hospital Palliative Care Team Issued Date June 2016 Classification 014-001-01-068 Authorised by P&T Committee Review Period 36 mths This information is correct at date of issue. Always check on Waitemata DHB Controlled Documents site that this is the most recent vers. New Zealand Government, Auckland.

Indicazione	Dosaggio regolare /al bisogno	Infusione SC 24h	Massimo dosaggio 24 h
Antiemetico	Dose regolare: 0,5-1,5 mg TAB: 0,5-1mg (ogni 4-6 ore)	1-3 mg	5 mg
Delirium	Dose regolare: 0.5-2 mg (1.5-3mg se delirio severo) TAB: 0.5-1mg (ogni 2 ore)	1.5- 8 mg	8 mg
Singhiozzo	TAB: 1.5 mg	1-3 mg	3 mg

Aloperidolo

Compatibile con:

Acqua per preparazioni iniettabili, NaCl 0.9% (*)

Metoclopramide (*)(**)

midazolam (*)(**)

Per miscibilità con altri farmaci verificare le compatibilità in letteratura

(*) Issued by Pharmacy & Hospital Palliative Care Team Issued Date June 2016 Classification 014-001-01-068 Authorised by P&T Committee Review Period 36 mths This information is correct at date of issue. Always check on Waitemata DHB Controlled Documents site that this is the most recent vers. New Zealand Government, Auckland.

(**) The syringe Driver. Continuous subcutaneous infusions in palliative care – 4° edition.

Aloperidolo e stabilità in soluzione

Stabilità in miscela:

PVC, in NaCl 0.9%, con morfina cloridrato da 0.2 a 18 mg/ml, a 37 °C:
stabilità 7 giorni

Trittler R, Müller S, Esteban M. Morphin-Haloperidol mischungen in PCA Pumpen : Kompatibel? ADKA Congress 2009



Controindicazioni e precauzioni: Aloperidolo

Controindicazioni:

- **Morbo di Parkinson**
- Nota ipersensibilità all'alooperidolo
- Patologie cardiache severe (**sindrome QT lungo**, aritmie ventricolari, blocco di 2°-3°, scompenso cardiaco)

Precauzioni:

- Discinesia tardiva
- **Epilessia**
- Glaucoma
- Ritenzione urinaria
- Ipertiroidismo
- Insufficienza epatica
- Anamnesi positiva per ictus
- Pazienti anziani e debilitati
- Encefalopatia epatica

POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

- Sintomi extrapiramidali
- Sindrome maligna da neurolettici
- Acatisie
- Cardiovascolari (ipotensione ortostatica, tachicardia, aritmia, allungamento QT)
- Anticolinergiche (costipazione, ritenzione urinaria)



Bibliografia Aloperidolo

off label: per **VIA** (S.C.) (CSCI) e per **INDICAZIONI** (DELIRIO; AGITAZIONE; INSONNIA; NAUSEA / VOMITO; SEDAZIONE TERMINALE)

- J Palliativ Med, 2003 vol.6, n.4 “Competency in end of life care:last hours of life”
- J Pain and Symptoms management, 2009.vol. 38 n.3 “Off-label prescription in italian hospices: a national survey”
- Oxford Handbook of Palliative Care. Oxford University Press. Second edition. 2009
- H.M. Chochinov, W.Breithart: Handbook of psychiatry in palliative medicine. Oxford University, 2009 Press. p.91, “ESMO Clinical Practice Guidelines for the management of refractory symptoms at the end of life and the use of palliative sedation”. Annals of Oncology 25 (supplement 3), 2014
- Ministry of Health-New Zealand Government: Te Ara Whakapiri Principles and guidance for the last days of life-2015
- Care of dying adults in the last days of life. NICE guideline 16 Dic 2015
- Guidelines for the management of agitation & delirium. In Palliativedrugs.com: Willowbrook Hospice UK;2016
- The Syringe Driver: Continuous Subcutaneous Infusions in Palliative Care. Di Andrew Dickman, Jennifer Schneider. Oxford University Press. Fourt edition. 2016
- Scottish Palliative Care Guidelines ;NHS Scotland 2017
- non autorizzato AIC per via sc ma suggerito da Prontuario Farmaceutico Nazionale Italiano (INPF) e Pallative Care Formulary 2° edizione(PCF2) 2002, → Palliative care Formulary 6° edizione (PCF6) 2017
- Management of psychiatric disorders in patients with cancer, UpToDate 2017
- J Pain and Symptoms management,2017,vol.54 n.1 “Off –label medication use in the impatient palliative care unit



Aloperidolo, delirium, advanced cancer, terminally ill

1. Jackson K, Lipman A. Drug therapy for delirium in terminally ill patients. *Cochrane Database of Syst Rev* 2004; 2:CD004770.
2. Candy B, Jackson KC, Jones L, Leurent B, Tookman A, King M.: Drug therapy for delirium in terminally ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD004770. doi:10.1002/14651858.CD004770.pub2.
3. Caraceni A, Simonetti F. : Palliating delirium in patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2009 Feb;10(2):164-72.
4. Centeno C., Sanz A., Bruera E.: Delirium in advanced cancer patients. *Pall. Med*. 2004; 18:184-194.
5. Hui D, Bruera E.: Neuroleptics in the management of delirium in patients with advanced cancer. *Current Opinion Vol 10,N.4, Dec 2016* 316-323. www.supportiveandpalliativecare.com).
6. Lonergan e, Britton A, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007; 2:CD005594.
7. Vella-Brincat Jane, Sandy Macleod: Haloperidol in palliative care. *Palliative medicine* 2004; 18:195-201.
8. WHO Essential Medicines in Palliative Care (January 2013) http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/19/applications/PalliativeCare_8_A_R.pdf
9. Hui JR et al: Neuroleptic dose in the management of delirium in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Feb;39(2):186-96.
10. Gagnon PR et al: Treatment of delirium in supportive and palliative care. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008 Mar;2(1):60-6.
11. Bruera E et al: The uses of psychotropics in symptom management in advanced cancer. *Psychooncology*. 1998 Jul-Aug;7(4):346-58.
12. Grassi L, Caraceni A, Mitchell AJ, Nanni MG, Berardi MA, Caruso R, Riba M. : Management of delirium in palliative care: a review. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Mar;17(3):550
13. Bush SH, et al. : Treating an established episode of delirium in palliative care: expert opinion and review of the current evidence base with recommendations for future development. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Aug;48(2):231-48.
14. Candy B. et al. Drug therapy for delirium in terminally ill adult patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD004770
15. Ross DD, Alexander CS. Management of common symptoms in terminally ill patients: Part II. Constipation, delirium and dyspnea. *Am Fam Physician*. 2001 Sep 15;64(6):1019-26.
16. Bruera E, Neumann CM. Management of specific symptom complexes in patients receiving palliative care. *CMAJ*. 1998 Jun 30;158(13):1717-26

RCT DISPONIBILI:

1. Hui D1, Frisbee-Hume S1, Wilson A1, Dibaj SS2, Nguyen T1, De La Cruz M1, Walker P1, Zhukovsky DS1, Delgado-Guay M1, Vidal M1, Epner D1, Reddy A1, Tanco K1, Williams J1, Hall S1, Liu D2, Hess K2, Amin S3, Breitbart W4, Bruera E1.: Effect of Lorazepam With Haloperidol vs Haloperidol Alone on Agitated Delirium in Patients With Advanced Cancer Receiving Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Sep 19;318(11):1047-121056. doi: 10.1001/jama.2017.11468.
2. Franken LG1, Mathot RAA2, Masman AD3,4, Baar FPM3, Tibboel D4,5, van Gelder T6, Koch BCP6, de Winter BCM6.: Population pharmacokinetics of haloperidol in terminally ill adult patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Oct;73(10):1271-1277. doi: 10.1007/s00228-017-2283-6. Epub 2017 Jul 5.
3. Breitbart W1, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, Corbera K, Raymond S, Lund S, Jacobson P. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry*. 1996 Feb;153(2):231-7.

Aloperidolo, nausea and vomiting, terminal cancer patients.

1. Murray-Brown F., Dorman S.: Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients (Review) *Cochrane Library* 2015, Issue 11, art No:CD0062271.
2. Critchley P. et al.: Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient: a systemic review: *J Pain Symptom Manage* 2001; 22:631-34.
3. Hardy JR et al.: The efficacy of haloperidol in the management of nausea and vomiting in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40:111.
4. Perkins P et al: Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD006271. doi:10.1002/14651858.CD006271.pub2.
5. Gordon P. et al: Nausea and vomiting in advanced cancer. *European Journal of Pharmacology* 722 (2014), 187-191
6. Gupta M. et al.: Nausea and vomiting in advanced cancer: the Cleveland Clinic protocol. *J Support Oncol* 2013;11:8-13
7. McLean SL, Blenkinsopp A, Bennett MI. Using haloperidol as an antiemetic in palliative care: informing practice through evidence from cancer treatment and postoperative contexts. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2013 Jun;27(2):132-5.
8. 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

RCT DISPONIBILI:

1. Hatano Y1, Moroni M2, Wilcock A3, Quinn S4, Csikós Á5, Allan SG6, Agar M7, Clark K8, Clayton JM9, Currow DC10.: Pharmacovigilance in hospice/palliative care: the net immediate and shortterm effects of dexamethasone for anorexia. *BMJ Support Palliat Care*. 2016 Sep;6(3):331-7. doi: 10.1136/bmjspcare-2015-001037. Epub 2016 Jun 10.



Bibliografia Aloperidolo

- Sutherland J, (ed) Notes on Injectable Drugs 7th Edition 2015. New Zealand Healthcare Pharmacists' Association Wellington, NZ.
- MacLeod A, Vella-Brincat J. Nurse Maude Palliative Care Formulary. Palliative Care Handbook, 5th Edition 2011.
- Twycross R, Wilcock A (eds). Palliative Care Formulary 5th edition. Palliativedrugs.com Ltd.
- Smith, S. Compatibility of syringe driver admixtures for continuous subcutaneous infusion, Pharmacy Department Auckland Hospital 2002.
- Martin J, Mehta, D (eds) British National Formulary 57 September 2009 BMJ Publishing Group Tavistock Square, London UK and RPS Publishing 1
- Mediale Website – Haloperidol Datasheet.
<http://www.medsafe.govt.nz/profs/Datasheet/s/Serenacetaboralsolninj.pdf>
- Back I (eds). Palliative Medicine Handbook (Online Edition). BPM Books, Cardiff, UK.
(<http://book.pallcare.info/>).



* DESAMETASONE

- **Formulazioni disponibili ***

Desametasone fosfato/sodico fiale 4mg/1ml

Desametasone fosfato/sodico fiale 8mg/2ml

La fiala di Desametasone ha un aspetto limpido, trasparente.

- **Meccanismo d'azione ****

Il Desametasone **previene lo sviluppo del processo infiammatorio** attraverso la soppressione della migrazione dei neutrofili, la riduzione della produzione di mediatori dell'infiammazione e **riduzione della permeabilità capillare**

Effetto antiemetico ** mediato da: azione centrale diretta sul nucleo del tratto solitario, ridotta espressione dei recettori serotoninergici, effetto antinfiammatorio

INDICAZIONI *

- Edema cerebrale - MTS cerebrali sintomatiche
- Terapia specifiche di patologie autoimmuni, endocrine, ematologiche e polmonari
- Trattamento dell'allergia
- Trattamento adiuvante dello shock

* Riassunto delle caratteristiche del prodotto-Documento reso disponibile da AIFA il 02/08/2018

** The syringe Driver. Continuous subcutaneous infusions in palliative care – 4° edition.

INDICAZIONI OFF-LABEL

(Autorizzato AIFA per Fase Avanzata / Fase Terminale di malattia)

Determina n. 128843/2018 (18A07694) (GU Serie Generale n.281 del 03-12-2018 Allegato 9)



- ✓ Astenia (SC-EV-OS Fase Avanzata)
- ✓ Sindrome Anoressia/ Cachessia (SC-EV-OS Fase Avanzata)
- ✓ Nausea/Vomito (SC-EV-OS Fase Avanzata)
- ✓ Occlusione intestinale (SC-EV)
- ✓ Dispnea (SC-EV)
- ✓ Compressione midollare in pazienti oncologici (SC-EV)
- ✓ Adiuvante analgesico (dolore osseo, dolore da compressione nervosa, dolore da stiramento della glissoniana) (SC-EV Fase Avanzata)

DESAMETASONE

Altre indicazioni off-label (presenti in letteratura ma non autorizzate da AIFA):

- ✓ Sindrome della cauda equina
- ✓ Sindromi ostruttive (ostruzione della vena cava superiore, linfangite carcinomatosa, compressione alte vie aeree)
- ✓ Prevenzione dell'inflammatione del sito di iniezione
- ✓ Febbre paraneoplastica
- ✓ Ipertensione endocranica
- ✓ Ipercalcemia
- ✓ Edema/inflammatione da radiazioni
- ✓ Prurito

* DESAMETASONE

Dosaggi

- I dosaggi possono variare in rapporto alle caratteristiche individuali del paziente e alle indicazioni
- La biodisponibilità orale del Desametasone è dell'80%, quindi l'indice di conversione da orale a sottocute/endovena è di 1:1
- Valutare l'associazione con un farmaco inibitore di pompa protonica (es: Omeprazolo)

Principi di utilizzo

- il dosaggio deve essere rivalutato almeno settimanalmente e la dose va adeguata in base alla risposta individuale
- somministrare al mattino o comunque entro mezzogiorno in quanto può causare disturbi del sonno
- dosaggi superiori a 4mg/die possono portare ad effetti collaterali
- dosaggi inferiori a 4mg/die portano spesso a tolleranza in soggetti con prognosi di più mesi

Riduzione del dosaggio

Se utilizzato per lungo tempo o per numerosi cicli, ridurre la dose lentamente per evitare l'insufficienza surrenalica da soppressione surrenalica

Se utilizzato per >3 settimane la sospensione deve essere graduale

Per il Desametasone con dosaggio > 4mg/die:

- ridurre di 2mg ogni 5-7 giorni fino a 2mg/die, poi ridurre di 0,5mg ogni 5-7 giorni
- controllare i sintomi prima di ogni riduzione di dosaggio

Per il Desametasone con dosaggio < 4mg/die o minore:

- ridurre di 0,5mg ogni 5-7 giorni

DOSAGGIO DESAMETASONE

0,5-1 mg/die	2-4 mg/die	4-8 mg/die	8-16 mg/die
Riduzione irritazione sito di infusione	<p>Aumento appetito</p> <p>Co-analgesico in alcune situazioni algiche</p> <p>Anti-emetico</p> <p>(astenia)</p> <p>(anoressia)</p>	<p>Co-analgesico in:</p> <p>Compressione nervosa</p> <p>Epatomegalia</p> <p>Altre condizioni algiche: dolore osseo.</p> <p>Edema/infiammazione indotti da radiazioni</p> <p>Ostruzione intestinale maligna</p> <p>(anoressia)</p> <p>(nausea)</p> <p>(vomito)</p> <p>6 -16 mg nelle sindromi ostruttive:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Cava superiore -Linfangite carcinomatosa -Intestinale -Alte vie respiratorie <p>Stiramento glissoniana 4 -16 mg</p>	<p>Ipertensione endocranica (x 7 gg poi ridurre)</p> <p>Edema cerebrale di origine tumorale</p> <p>Compressione midollare</p> <p>Ostruzione cavale</p> <p>Ostruzione delle vie aeree</p> <p>Ostruzione intestinale maligna</p> <p>Prevenzione chemio-emesi</p> <p>Co-analgesico in:</p> <p>Compressione nervosa</p> <p>Epatomegalia</p> <p>Altre condizioni algiche (S. Cauda equina 16 mg x 5 gg poi riduzione)</p>

BOLO SC/EV: non necessaria alcuna diluizione

Evitare di somministrare più di 2 ml (8 mg) come singola dose SC

Data la lunga durata di azione può essere somministrato sottoforma di bolo SC o EV 1 o 2 volte al dì, preferibilmente al mattino per evitare problemi di insonnia

Deve essere somministrato attraverso un ago cannula T-intima direttamente sottocute

L'ago cannula deve essere sciacquato con 2 ml di acqua per infusioni dopo la somministrazione del farmaco

INFUSIONE CONTINUA SOTTOCUTE (CSCI)

Raccomandata diluizione con acqua PPI

Se il desametasone deve essere miscelato in siringa con altri farmaci, la diluizione deve essere aggiunta prima di inserire il desametasone, che deve essere aggiunto per ultimo alla miscela per ridurre il rischio di precipitazione (consigliabile l'utilizzo di una siringa da almeno 30 ml)

Non utilizzare se la soluzione mostra aspetto torbido

Se necessaria la CSCI è preferibile utilizzare una via specifica per evitare la precipitazione

COMPATIBILITA'

INCOMPATIBILE CON ALOPERIDOLO* E MIDAZOLAM*

Desametasone è compatibile con:

Acqua PPI, soluzione fisiologica

Furosemide, morfina*, Joscina butilbromuro*, Metoclopramide*, a determinati dosaggi e solo in miscela di 2 farmaci

Issued by Pharmacy & Hospital Palliative Care Team Issued Date July 2016 Classification 014-001-01-067
Authorised by P&T Committee Review Period 36 mths This information is correct at date of issue. Always check on
Waitemata DHB Controlled Documents site that this is the most recent vers. New Zealand Government, Auckland.

*S.Negro,L.Azuara,Y Sánchez,R Reyes,E Barcia:Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. Support Care Cancer (2002) 10:65–70

* **DESAMETASONE: effetti collaterali**

Effetti avversi

- Disordini elettrolitici (ipokaliemia)
- Ipertensione arteriosa
- **Iperglicemia**
- Candidosi orale
- Edema
- Glaucoma
- Aumentata suscettibilità alle infezioni
- Miopatia prossimale- Debolezza e atrofia muscolare
- Aumento dell'appetito
- Ridotta guarigione delle ferite
- **Disturbi psicologico-psichiatrici (insonnia, euforia e depressione)**
- **Ulcera peptica e perforazione**
- Ulcerazione esofagea
- Atrofia cutanea, ecchimosi
- Osteoporosi, osteonecrosi avascolare



Interazioni farmacologiche

- I livelli plasmatici di desametasone sono ridotti dalla rifampicina, carbamazepina, fenobarbitale e fenitoina. In generale sono necessarie dosi più alte per trattare pazienti sotto terapia anti-epilettica
- ketoconazolo, ciclosporina, ritonavir e itraconazolo possono aumentare gli effetti del desametasone
- L'azione degli anticoagulanti può essere ridotta o più spesso aumentata dal desametasone. Controllare attentamente l'INR dei pazienti in trattamento con warfarin che impostano una terapia con desametasone.

OSSERVAZIONE E MONITORAGGIO

- livelli glicemici in base allo scenario clinico
- disturbi psichiatrici (13-62%) depressione, mania, delirium
→ ridurre o sospendere se possibile; associare antipsicotico atipico in caso di psicosi
- candidosi orali, possibili segni/sintomi gastrointestinali
- miopatia prossimale da corticosteroidi (dose-dipendente)
atrofia degli arti o della muscolatura respiratoria
- cefalee nei soggetti predisposti, dopo la riduzione della dose

* **Stabilità in soluzione : Dexamethasone sodium phosphate**

Contenitore siringa in polipropilene, soluzione fisiologica, concentrazione a 0,1 & 1 mg/ml, temperatura 25° C, conservazione non rilevata la modalità: **durata 22 giorni.**

Houston - University of Houston, College of Pharmacy Autori : Gupta VD.
Titolo : Chemical stability of dexamethasone sodium phosphate after reconstitution in 0.9% sodium chloride injection and storage in polypropylene syringes. Riferimento : Int J Pharm Compound ; 6: 395-397. 2002

Bibliografia Desametasone

OFF LABEL per **VIA DI SOMMINISTRAZIONE (S.C.) (CSCI)** e per **INDICAZIONI**

- Mercadante S et al, The use of corticosteroids in home palliative care, *Support Care Cancer* 2001; 9: 386-9
- Morichon E. Guide pour l'Administration de Médicaments par Voie Sous-Cutanée. *Bulletin d'Information du médicament et de pharmacovigilance* 2006; 128.
- Radbruch L et al, Fatigue in palliative care patients – an EAPC approach, *Palliative Medicine* 2008; 22: 13–32
- Oxford Handbook of Palliative Care. Oxford University Press. Second edition. 2009
- Guidelines for the use of Subcutaneous medications in Palliative Care for Adults-Primary Care and Hospice. NHS Greater Glasgow Primary Care Palliative Care Team. Review August 2010
- Oxford American Handbook of Hospice and Palliative Medicine and Supportive Care. Oxford University Press. Second edition. 2016
- Review of Clinical Trials of Pharmacologic Interventions for Cancer-Related Fatigue: Focus on Psychostimulants and Steroids. Yennurajalingam, Sriram MD, MS ; Bruera, Eduardo MD. *The Cancer Journal*: September/October 2014 - Volume 20 - Issue 5 - p 319–324.
- PRODIGY. Palliative care- nausea, vomiting, malignant bowel obstruction. [http://www .prodigy.nhs.uk/palliative_care _nausea_vomiting_ malignant_ bowel_obstruction/view _whole_guidance](http://www.prodigy.nhs.uk/palliative_care_nausea_vomiting_malignant_bowel_obstruction/view_whole_guidance) , 2015
- Guidelines for the use of corticosteroids for symptom management in advanced cancer. Wigan and Leigh Hospice. 2015
- The Syringe Driver: Continuous Subcutaneous Infusions in Palliative Care. Di Andrew Dickman, Jennifer Schneider. Oxford University Press. Fourt edition. 2016
- Linee guida Trattamento e prevenzione della cachessia neoplastica AIOM Edizione 2017
- Palliative Care Formulary. 6° edizione (PCF6) 2017.



Bibliografia Desametasone



dexamethasone, nausea, vomiting

1. 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
2. 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: CD012002.
3. 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

dexamethasone, bowel obstruction

1. Berger J, Lester P, Rodrigues L. Medical Therapy of Malignant Bowel Obstruction with Octreotide, Dexamethasone and Metoclopramide. *Am J Hosp Palliat Care*. 2016 May;43 33(4):407-410
2. 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.

dexamethasone, dyspnea, breathlessness

1. 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

dexamethasone, spinal cord compression

1. 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
2. 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
3. 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

dexamethasone, pain treatment

1. 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
2. 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
3. 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

dexamethasone, fatigue, anorexia

1. Yennurajalingam S, Williams JL, Chisholm G, Bruera E. Effects of Dexamethasone and Placebo on Symptom Clusters in Advanced Cancer Patients: A Preliminary Report. *Oncologist*. 2016 Mar;21(3):384-90
2. Mücke M; Mochamat, Cuhls H, Peuckmann-Post V, Minton O, Stone P, Radbruch L. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 30;(5)CD006788
3. 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 shortterm effects of dexamethasone for anorexia. *BMJ Support Palliat Care*. 2016 Sep;6(3):331-7
4. Tanguy-Goarin C, Cogulet V. Drugs administration by subcutaneous injection within palliative care. *Therapie*. 2010 Nov-Dec;65(6):525-31
5. Walker J, Lane P, McKenzie C. Evidence-based practice guidelines: a survey of subcutaneous dexamethasone administration. *Int J Palliat Nurs*. 2010 Oct;16(10):494-8

Bibliografia Desametasone

- Dickman A, Schneider J. The Syringe Driver – Continuous subcutaneous infusions in palliative care. 3rd ed. New York: Oxford university press; 2011.
 - Ellershaw JE, Kelly MJ. Corticosteroids and peptic ulceration Palliative Medicine 1994 Oct: 8(4): 313-9.
 - Sutherland J et al. (eds). Notes on Injectable Drugs- Adults 7th Edition 2015. New Zealand Hospital Pharmacists' Association, Wellington NZ.
 - New Zealand Formulary online, release 46-1 April 2016 – Cautions and contra-indications of corticosteroids and Dexamethasone monographs.
-
- <http://nzf.org.nz> [cited 19/4/2016]
 - Medsafe Website - Dexamethasone Datasheets
 - Twycross R, Wilcock A, Howard P (eds). Palliative Care Formulary Online edition – Systemic corticosteroids monograph.
 - Back I et al (eds). Palliative Medicine Handbook Online edition. BPM Books, Cardiff, UK. <http://book.pallcare.info> [cited 14/4/2016]

Meccanismo d'azione (*)

Diuretico d'ansa, inibisce il riassorbimento di Na^+ a livello della branca ascendente dell'ansa di Henle. Aumenta l'escrezione di K^+ , H^+ , Cl^- , Mg^{++} . L'effetto diuretico persiste per 4 ore. **SC: inizio di azione dopo 30 min.**

Può indurre una riduzione del volume plasmatico con attivazione del sistema renina/angiotensina/aldosterone e conseguente alterazione della perfusione renale ed aumento del riassorbimento di Na^+ e acqua (fenomeno di "resistenza al diuretico")

Indicazioni

- Trattamento degli edemi a genesi cardiaca, epatica, renale, degli edemi da ostruzione meccanica e degli edemi periferici.(***)
- Nell' ascite associata ad ipertensione portale (cirrosi, metastasi epatiche estese) associato a spironolattone(*) Utile la contemporanea somministrazione di octreotide 300 mcg SC 2 volte/die (*)(**)
- Trattamento dell'ipertensione non responsiva alle usuali terapie (*)

(*) Palliative Care Formulary PCF6 2017

(**) Therapeutic Reviews Series Co-Editors: Andrew Wilcock, Robert Twycross, Octreotide. Journal of Pain and Symptom Management Vol. 40 No. 1 July 2010

(***) Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto: Documento reso disponibile da AIFA il 19/03/2019

OFF LABEL PER VIA di somministrazione S.C.

utilizzo S.C. (autorizzato ASL CN2)



Il suo effetto diuretico con l'uso sottocutaneo è stato dimostrato (*) ed è pertanto da considerarsi un'alternativa possibile per il trattamento dei sintomi **quando la terapia orale non sia più efficace o possibile e quella endovenosa sia ritenuta invasiva o sia problematica negli ultimi giorni di vita (28/29).**

A causa della concentrazione della fiala di 10mg/ml i volumi considerati potrebbero limitarne l'utilizzo

utilizzo CSCI (non autorizzato)



Utilizzato in alcuni servizi di cure palliative come risorsa nello scompenso cardiaco. In due studi CSCI si è osservato una significativa presenza di reazioni locali medio-severe (28).

(*) Verna AK. Diuretic effect of subcutaneous furosemide in human volunteers: a randomised pilot study. Ann Pharmacother 2004; 38: 544-9

(28) Zacharias H, Raw J, Nunn A et al. Is there a role for the subcutaneous furosemide in the community and hospice management of end stage heart failure? Palliative Med 2011; 25: 658-63

(29) Galindo-Ocana J et al. (2013) Subcutaneous furosemide as palliative treatment in patients with advanced and terminal-phase heart failure. BMJ Supportive and Palliative Care. 3:7-8.

Formulazioni disponibili:

Una fiala contiene 20 mg/2ml di furosemide. Eccipienti con effetti noti: sodio.

Ratio OS:SC = 1:1

Dosaggi

INSUFFICIENZA CARDIACA CONGESTIZIA: da 40 a 160 mg die

La furosemide incrementa la sopravvivenza. Nelle patologie “end-stage” l’incremento di dose richiesto potrebbe esacerbare la disfunzione renale. Tuttavia, salvo che il paziente diventi anurico o clinicamente ipovolemico, il diuretico d’ansa dovrebbe essere continuato per la gestione del sintomo.

ASCITE: da 40 a 160 mg con incremento in step di 40mg ogni 3 gg.
Associato a spironolattone

* FUROSEMIDE

Procedura di somministrazione

- La furosemide è alcalina → alto rischio di incompatibilità quando miscelata con farmaci acidi. (***)
- Per tale motivo non deve essere miscelata nella stessa siringa con altri farmaci (**)
- Se un'ulteriore diluizione è necessaria si raccomanda la SF 0,9%. (***)
- Non diluire con glucosata e con diluenti acidi (***)

MAI utilizzare una soluzione che mostri precipitato o si presenti di aspetto torbido

- ✓ La furosemide può essere somministrata per via sottocutanea direttamente con ago oppure attraverso ago-cannula
- ✓ L'ago cannula deve essere risciacquato con 2 ml di fisiologica dopo la somministrazione

(**) Zacharias H, Raw J, Nunn A et al. Is there a role for the subcutaneous furosemide in the community and hospice management of end stage heart failure? Palliative Med 2011; 25: 658-63

(***) Palliative Care Formulary PCF6 2017

* FUROSEMIDE

Effetti Collaterali

- dolore transitorio post inoculazione
- disturbi biochimici: iperglicemia, iperuricemia, ipocalcemia, ipokaliemia, ipomagnesemia, iponatriemia, alcalosi metabolica
- l'ipokaliemia indotta aumenta il rischio di aritmie con i farmaci che allungano il QT es. metadone e citalopram ed il rischio di tossicità da digitale e litio
- incremento di mortalità in anziani con demenza in terapia con risperidone
- diminuisce i livelli ematici di vancomicina del 50%
- frequenza non valutata: dispepsia, sete, vertigine, disidratazione, sonnolenza, astenia, crampi muscolari
- rari: tinnito e sordità (generalmente dopo inoculazione rapida; può essere permanente)

STABILITÀ IN SOLUZIONE

In PVC /polipropilene, diluito in soluzione fisiologica, concentrazione da 1,2 a 3,2 mg/ml , a 6° e 22° C, alla luce:
durata 7 giorni

Donnelly RF. Titolo : Chemical stability of furosemide in minibags and polypropylene syringes. Riferimento: Int J Pharm Compound ; 6: 468-470. 2002

Bibliografia Furosemide

OFF LABEL per **VIA DI SOMMINISTRAZIONE (S.C.)**

- Verna AK. Diuretic effect of subcutaneous furosemide in human volunteers: a randomised pilot study. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 544-9
- Goenaga MA, Millet M, Sanchez E et al. Subcutaneous furosemide. *Ann Pharmacoter* 2004; 38: 1751
- Zacharias H, Raw J, Nunn A et al. Is there a role for the subcutaneous furosemide in the community and hospice management of end stage heart failure? *Palliative Med* 2011; 25: 658-63
- The Syringe Driver: Continuous Subcutaneous Infusions in Palliative Care. Di Andrew Dickman, Jennifer Schneider. Oxford University Press. Fourt edition. 2016
- Beattie JM, Johnson MJ. Subutaneous furosemide in advanced heart failure: has clinical practice run ahead of the evidence base? *BMJ Support Palliativ Care*. 2012 Mar; 2 (1): 5-6
- Farless LB, Steil N, Williams BR, Bailey FA. Intermittent subcutaneous furosemide: parenteral diuretic rescue for hospice patients with congestive heart failure resistant to oral diuretic. *Am J Hops Palliat Care* 2013 Dec; 30 (8): 791-2
- Palliative Care Formulary 6° edizione (PCF6) 2017

* OCTREOTIDE

CLASSE FARMACOLOGICA: ANALOGO DELLA SOMATOSTATINA

Meccanismo d'azione:

- Inibisce le secrezioni di insulina, glucagone, gastrina e altri peptidi del sistema gastro- enteropancreatico (**)
- Riduce il flusso ematico splancnico e portale(*)
- Favorisce il riassorbimento di acqua ed elettroliti(*)
- Inibisce la motilità gastrica,pancreatica e le secrezioni del piccolo intestino(*)

Possiede potenza e durata d'azione maggiori rispetto alla somatostatina nativa(*)

(*) Palliative Care Formulary 6°edizione (PCF6) 2017

(**) The syringe Driver. Continuous subcutaneous infusions in palliative care – 4° edition.

OCTREOTIDE

Situazione attuale approvata:

Per il controllo sintomatico e riduzione dei livelli plasmatici dell'ormone della crescita (GH) in pazienti con acromegalia non adeguatamente controllati con terapia chirurgica o radioterapia

Nei pazienti acromegalici nei quali l'intervento chirurgico sia controindicato o comunque non accettato o in attesa che la radioterapia raggiunga la massima efficacia

Per il trattamento dei sintomi associati a tumori endocrini funzionanti gastro-entero-pancreatici (GEP) come tumori carcinoidi con caratteristiche della sindrome da carcinoide

Per la prevenzione delle complicazioni conseguenti ad interventi chirurgici sul pancreas.

Nel trattamento d'urgenza per bloccare l'emorragia e proteggere dal ri-sanguinamento causati da varici gastro-esofagee in pazienti cirrotici da utilizzarsi in associazione con uno specifico trattamento come la scleroterapia endoscopica

Per il trattamento di adenomi ipofisari

Trattamento coadiuvante delle fistole pancreatiche

Trattamento della diarrea refrattaria severa correlata ad immunodeficienza

(Da scheda tecnica AIC n.040014; rivisto e corretto da AIFA 10/06/2016)



* OCTREOTIDE

IN LABEL per via di somministrazione S.C.

deve essere somministrato non diluito per via sottocutanea. (da scheda tecnica: rivisto e corretto da AIFA il testo 10/06/2016)



INDICAZIONE OFF LABEL autorizzato AIFA:

Determina n. 128843/2018 (18A07694) (GU Serie Generale n.281 del 03-12-2018 Allegato 9)

- Trattamento del VOMITO nel paziente in fase avanzata di malattia (via S.C. e CSCI)
- Trattamento dell' OCCLUSIONE INTESTINALE sintomatica nel paziente in fase avanzata di malattia (via S.C. e CSCI)



OCTREOTIDE

INDICAZIONI OFF LABEL: (non autorizzate AIFA)

- Fistole enterocutanee (1) (3,4)
- Diarrea intrattabile associata a ileostomia (5,6)

1. Coughlin S et al. (2012) Somatostatine analogues for the treatment of enterocutaneous fistulas: a systematic review and metaanalysis. *World Journal of surgery*. 36:1016-1029. (8 RCT range tra basso e moderato)
3. Harris A. Octreotide in the treatment of disorders of the gastrointestinal tract. *Drug Investig* 1992;4:1e54.
4. Spinell C, Ricci E, Berti P, Miccoli P. Postoperative salivary fistula: therapeutic action of octreotide. *Surgery* 1995;117:117e118.
5. Dorta G. Role of octreotide and somatostatin in the treatment of intestinal fistulae. *Digestion* 1999;60(Suppl 2):53e56.
6. Farthing MJ. Octreotide in the treatment of refractory diarrhoea and intestinal fistulae. *Gut* 1994;35(Suppl 3). S5e10.
7. Therapeutic Reviews Series Co-Editors: Andrew Wilcock, DM, FRCP, and Robert Twycross, DM, FRCP (hq@palliativedrugs.com) Octreotide. *Journal of Pain and Symptom Management* Vol. 40 No. 1 July 2010)

* **OCTEOTRIDE: dosaggio e somministrazione**

FORMULAZIONI DISPONIBILI ()**

FIALE in concentrazione da: **0,1 mg /ml**
(0.05 mg/ml, 0,2 mg/ml, 0,5 mg /ml)

OCCLUSIONE INTESTINALE: 250-750 microgrammi/24h.

Una volta raggiunto l'effetto potrebbe essere possibile ridurre la dose per mantenimento

- **CSCI** : 0,2-0,9 mg/24 ore in infusione continua sottocutanea

Ripamonti C, Easson A, Gerdes H, management of malignant bowel obstruction. European journal of cancer 44 (2008), 1105-1115.

Può essere irritante per cui diluire con soluzione fisiologica 0,9% quanto maggiormente possibile. (*)

- **S.C. a boli intermittenti**: 1 dose ogni 8 ore es. 0.1 mg x3

Evitare di praticare più iniezioni a brevi intervalli di tempo nella stessa sede; scaldare la fiala tra le mani prima dell'uso per ridurre il dolore all'iniezione (*) (**)

Effetti collaterali: xerostomia, ipo-/iperglicemia, colelitiasi, pancreatite, diarrea, dolore addominale, nausea, stipsi, flatulenza, cefalea, iperglicemia, colica biliare (*)

Tempo d'azione: 30 min. Picco di concentrazione plasmatico (SC): 30 min. Tempo di emivita plasmatico (SC): 1,5 h. **Durata d'azione : 8 ore(*)**

(*) Palliative care formulary 6°edizione (PCF6) 2017

(**) Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (octreotide SUN):Documento reso disponibile da AIFA il 06/03/2019

* **Octreotide acetato: stabilità in soluzione**

SC/CSCI

In polipropilene, non diluito, concentrazione 0,2 mg/ml, temperatura 23 ° C, al riparo dalla luce:

durata 7 giorni

Stiles ML, Allen LV, Resztak KE, Prince SJ. Titolo : Stability of octreotide acetate in polypropylene syringes. Riferimento : Am J Hosp Pharm ; 50: 2356-2358. 1993

OCTREOTIDE

Compatibilità in soluzione salina 0,9 %

A determinate concentrazioni, verificando le compatibilità in letteratura, è compatibile in miscela di 2 farmaci con metoclopramide, midazolam, e con aloperidolo, joscina butilbromuro, (*)

Incompatibilità: desametasone(*)

E' preferibile somministrare octreotide in boli SC o in CSCI tramite via separata, in assenza di dati sulla stabilità ()**

(*) Palliative care formulary 6°edizione (PCF6) 2017

(**) **The Syringe Driver: Continuous Subcutaneous Infusions in Palliative Care.** Di Andrew Dickman, Jennifer Schneider. Oxford University Press. Fourt edition. 2016

Bibliografia Octreotide

OFF LABEL PER INDICAZIONI (OCCLUSIONE INTESTINALE MALIGNA)

- Mercadante S, Casuccio A, Mangione S. Medical Treatment for Inoperable Malignant Bowel Obstruction: a qualitative review. *Journal of Pain and Symptom Management* (2007) Vol. 33 No. 2.
- Ripamonti C, Easson A, Gerdes H, Management of malignant bowel obstruction. *European Journal of Cancer* 44 (2008), 1105-1115.
- Oxford Handbook of Palliative Care. Oxford University Press. Second edition. 2009
- Guidelines for the use of Subcutaneous medications in Palliative Care for Adults-Primary Care and Hospice. NHS Greater Glasgow Primary Care Palliative Care Team. Review August 2010
- Mercadante S, Porzio G. Octreotide for malignant bowel obstruction: twenty years after. *Critical review in Oncology/Hematology* 83 (2012) 388-392.
- The Syringe Driver: Continuous Subcutaneous Infusions in Palliative Care. Di Andrew Dickman, Jennifer Schneider. Oxford University Press. Fourth edition. 2016
- Walsh D, Davis M, Ripamonti C, Bruera E, Davies A, Molassiotis A. 2016 Update MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer. *Support Care Cancer* (2017) 25:333-340.

Octreotide, nausea and vomiting in advanced cancer patient

1. Gordon P et al. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Eur J Pharmacol* 2014; 722:187-191.
2. Gupta M et al. Nausea and vomiting in advanced cancer: the Cleveland Clinic protocol. *J Support Oncol* 2013; 11:8-13.
3. Ang Sk et al: Nausea and vomiting in advanced cancer. *American Journal of Hospice Palliative Medicine* 27(3) 219-225

Octreotide, Malignant Bowel Obstruction, Nausea and vomiting in advanced cancer

1. Mercadante S et al. Medical Treatment for Inoperable Malignant Bowel Obstruction: A Qualitative Systematic Review. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33:217-223.
2. Mercadante S et al. Octreotide for malignant bowel obstruction: Twenty years after. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 83:388-392
3. Ripamonti C et al. Management of malignant bowel obstruction. *Eur J Cancer* 2008; 44:1105-1115.
4. Gordon P et al. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Eur J Pharmacol* 2014; 722:187-191.
5. Gupta M et al. Nausea and vomiting in advanced cancer: the Cleveland Clinic protocol. *J Support Oncol* 2013; 11:8-13. 98
6. 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. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 May;22(4):692-6. doi: 10.1097/IGC.0b013e318244ce93
7. Berger J et al: Medical Therapy of Malignant Bowel Obstruction With Octreotide, Dexamethasone, and Metoclopramide. *Am J Hosp Palliat Care*. 2016 May;33(4):407-10. doi: 10.1177/1049909115569047. Epub 2015 Feb 2.
8. Faisinger RL et al: Symptom control in terminally ill patients with malignant bowel obstruction (MBO). *J Pain Symptom Manage* 1994 9(1):12-8
9. Krouse RS: The international conference on malignant bowel obstruction: a meeting of the minds to advance palliative care research. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34 (1 suppl): S1-6

* METOCLOPRAMIDE

MECCANISMO D'AZIONE

antagonista recettoriale del recettore D_2 della dopamina (CTZ, intestino)
agonista recettoriale del recettore $5HT_3$ e $5HT_4$ della serotonina (intestino)

❖ ANTIEMETICO



motilità intestinale

velocità di svuotamento gastrico, senza stimolazione della secrezione gastrica, biliare o pancreatica.

tono dello sfintere gastro-esofageo inferiore.

Formulazione disponibile

Fiala 10 mg /2 ml



* **METOCLOPRAMIDE**

INDICAZIONI APPROVATE:

OS prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia
prevenzione di nausea e vomito indotti da radioterapia
trattamento sintomatico di nausea e vomito, inclusi nausea e vomito indotti da emicrania

FIALA INIETTABILE prevenzione della nausea e del vomito che possono manifestarsi dopo interventi chirurgici


La durata massima del trattamento è di 48 ore per il trattamento di nausea e vomito determinati come postoperatori (PONV)

La durata massima del trattamento è di 5 giorni per la prevenzione di nausea e vomito ritardati indotti da chemioterapia

(da scheda tecnica: rivisto e corretto da AIFA il testo 11/06/2016)

OFF LABEL per modalità di somministrazione S.C. e CSCI (autorizzato AIFA per SC; da ASL CN2 per CSCI)

OFF LABEL per indicazioni: (autorizzato AIFA) Determina n. 128843/2018 (18A07694) (GU Serie Generale n.281 del 03-12-2018 Allegato 9

- SINGHIOZZO INTRATTABILE: nei pazienti in cure palliative con breve aspettativa di vita (< 3 mesi), anche per periodi superiori a 5 giorni, se il beneficio atteso supera il rischio 
- ANORESSIA DA GASTROPARESI, NAUSEA E VOMITO, OCCLUSIONE INTESTINALE INCOMPLETA: nei pazienti in cure palliative con breve aspettativa di vita (< 3 mesi), anche per periodi superiori a 5 giorni, se il beneficio atteso supera il rischio.

* METOCLOPRAMIDE: dosaggio

I dosaggi sono gli stessi per l'uso orale, sottocute o EV.

- I pazienti con nausea e vomito dovrebbero ricevere antiemetici regolarmente per prevenire i sintomi
- Se l'assorbimento orale è inficiato dalla presenza di vomito, convertire sulla via endovenosa o sottocute
- necessario ridurre dosaggio del 50% nei pazienti con insuff. renale moderato-severa
- In linea teorica il dosaggio massimo di Metoclopramide nelle 24 ore è di 30mg, tuttavia dosaggi giornalieri di 100mg sono comunemente usati in alcune tipologie di pazienti per es. stasi gastrica
→ incrementi fino ad un massimo di 100mg/24 h SC o CSCI

Indicazione	Orale	S.C	CSCI	Endovena
Stasi Gastrica	10mg x 2/3	10 mg ogni 6-8 ore	30 mg/24 h	10 mg ogni 6-8 ore
Ostruzione intestinale legata a ileo paralitico senza coliche	10 mg x 2/3	10 mg ogni 6-8 ore	30 mg/24 h	10 mg ogni 6-8 ore
Nausea indotta da farmaci	10 mg x 2/3	10 mg ogni 6-8 ore	30 mg/24 h	10 mg ogni 6-8 ore

* **METOCLOPRAMIDE: somministrazione**

Per il bolo SC o EV **non** necessaria diluizione (**)

Se messa in soluzione, il diluente indicato è acqua PPI o sol. Fisiologica (**)

COMPATIBILE con:

Acqua PPI, NaCl 0.9%

Compatibile a determinate concentrazioni con Morfina cloridrato (*), Midazolam (*), aloperidolo(*), Desametasone (*), Joscina butilbromuro (*)

NON COMPATIBILE con FUROSEMIDE (*)

(*) The Syringe Driver: Continuous Subcutaneous Infusions in Palliative Care. Di A Dickman, J Schneider. Oxford University Press. Fourt edition. 2016

(**) Issued by Pharmacy & Hospital Palliative Care Team Issued Date July 2016 Classification 014-001-01-072 Authorised by P&T Committee Review Period 36 mths This information is correct at date of issue. Always check on Waitemata DHB Controlled Documents site that this is the most recent vers. New Zealand Government, Auckland

Non utile associare metoclopramide se già in terapia con Buscopan®, poiché l'effetto procinetico della metoclopramide verrebbe inibito dall'effetto anticolinergico del Buscopan®; meglio associare aloperidolo a scopo antiemetico (***)

(***) Palliative Care Formulary 6° edizione (PCF6) 2017

Stabilità in soluzione :

- ES. morfina 1,6 mg/ml + metoclopramide 3.3 mg/ml in sol.fisiologica stabile a 23° e 31° per 7 gg, con perdita di meno del 10% di metoclopramide alla spettrofotometria UV

Schrijvers D, Tai-Apin C, et al. Determination of compatibility and stability of drugs used in palliative care. J Clin Pharm Ther.1998;23(4):155-60

* METOCLOPRAMIDE

CONTROINDICAZIONI

- Morbo di Parkinson
- Ostruzione intestinale meccanica
- Perforazione intestinale
- Emorragia gastrointestinale
- Feocromocitoma
- Profiria acuta
- Primi 3 gg postoperatori di chirurgia gastrointestinale
- Ipersensibilità alla Metoclopramide

PRECAUZIONI

- Storia di convulsioni/epilessia
- Insufficienza renale (richiede aggiustamento del dosaggio)
- Reazioni distoniche soprattutto negli anziani o negli under 20

POSSIBILI EFFETTI AVVERSI

Più comuni (circa 10% dei pazienti)

- Irrequietezza
- sonnolenza, faticabilità

Meno comuni:

- Insonnia
- Cefalea
- Vertigini
- Disturbi intestinali, compresa diarrea
- Ansia, agitazione (soprattutto dopo iniezione rapida)
- Sintomi extrapiramidali
- Discinesia tardiva
- Sintomi parkinsoniani

Molto rari (<1 su 10.000)

Sindrome maligna da neurolettici

MONITORAGGIO

- Valutare reazioni di distonia (es. spasmi muscolari, movimenti involontari) e acatisia (irrequietezza)
- Valutare l'aumento di eventuali spasmi-coliche
- Valutare l'aumento della frequenza degli episodi di vomito

Bibliografia Metoclopramide

off label: per **VIA** (S.C.) (CSCI)

- Soins Palliatifs- Agence Francaise de Securite Sanitaire des Produits de Santé. 2002
- Oxford Handbook of Palliative Care. Oxford University Press. Second edition. 2009
- Guidelines for subcutaneous infusion device managements in palliative care. 2010, Queensland government.
- Guidelines for the use of Subcutaneous medications in Palliative Care for Adults- Primary Care and Hospice. NHS Greater Glasgow Primary Care Palliative Care Team. Review August 2010
- Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo R. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. Clinical Intervention in Aging. 2011: 6 243-259.
- The Syringe Driver: Continuous Subcutaneous Infusions in Palliative Care. Di Andrew Dickman, Jennifer Schneider. Oxford University Press. Fourt edition. 2016
- Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer. Support Care Cancer 2017 25:333-340
- Palliative Care Formulary 6° edizione (PCF6) 2017



Bibliografia Metoclopramide



metoclopramide, nausea, vomiting, bowel obstruction, palliative care

1. 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
2. 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.
3. 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
4. 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
5. 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
6. Emily Collis, Harriet Mather. Nausea and vomiting in palliative care. *BMJ* 2015;351:h6249 doi:10.1136/bmj.h6249 (Published 3 December 2015)
7. 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.
8. 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.
9. P. A. Glare, D. Dunwoodie, K. Clark et al. Treatment of Nausea and Vomiting in Terminally Ill Cancer Patients. *Drugs.* 2008;68(18):2575-90.

metoclopramide, hiccups, palliative care

1. Madanagopalan N. Metoclopramide in hiccup. *Curr Med Res Opin.* 1975;3(6):371-4.
2. Moretto EN, Wee B. et al. Interventions for treating persistent and intractable hiccups in adults (review). *The Cochrane Library* 2013, Issue 1
3. 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.
4. Jeon YS, Kearney AM, Baker PG. Management of hiccups in palliative care patients. *BMJ Support Palliat Care.* 2017 Jul 13. pii: bmjpcare-2016-001264.