



Dolore persistente nei bambini

Opuscolo per
farmacisti estratto dalle
*linee guida dell'OMS sul
trattamento farmacologico
del dolore persistente nei
bambini con patologie
croniche gravi*



FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI

Publicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2012 con il titolo
WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses.
Informazioni importanti per i farmacisti.
© Organizzazione Mondiale della Sanità 2012

Il Direttore Generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha concesso i diritti di traduzione per l'edizione italiana alla
Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, che è la sola responsabile per la traduzione.

In presenza di qualsiasi incoerenza tra l'edizione inglese e quella italiana, l'edizione originale inglese sarà ritenuta quella
vincolante e autentica.

Dolore persistente nei bambini: linee guida dell'OMS sul trattamento farmacologico del dolore persistente nei bambini
con patologie croniche gravi.

© **Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori 2014**

Contenuto: linee guida dell'OMS sul trattamento farmacologico del dolore persistente nei bambini con patologie croniche
gravi. Tre opuscoli con informazioni importanti per medici e personale infermieristico, farmacisti, autorità politiche e
regolatorie dei farmaci, direttori sanitari e responsabili delle assicurazioni sanitarie. Schede di dosaggio – Scala del dolore
per bambini (a partire dai 4 anni) – Scala del dolore per bambini (6-10 anni) – Cartellone da parete per le sale d'attesa.

1. Dolore – terapia farmacologica. 2. Dolore – classificazione. 3. Misurazione del dolore. 4. Analgesici, oppioidi. 5. Farmaci,
medicines essenziali. 6. Controllo su farmaci e oppiacei. 7. Cure palliative. 8. Il Bambino. 9. Linee guida. 1. Organizzazione
Mondiale della Sanità.

La traduzione delle linee guida dell'OMS in lingua italiana è a cura di:

**Carla Ida Ripamonti (Responsabile), Maria Adelaide Pessi, Gloria Barone: Struttura Semplice Dipartimentale Cure di
Supporto al Paziente Oncologico.**

**Maura Massimino (Direttore), Daniela Polastri; Mariangela Armiraglio (Coordinatrice infermieristica):
Struttura Complessa di Pediatria.**

**Dipartimento di Ematologia ed Onco-Ematologia Pediatrica (Direttore Prof. Paolo Corradini).
Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, Italia.**

**Si ringrazia il Dott. Giuseppe De Leo, Presidente della Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano,
per il supporto dato all'iniziativa.**

Contenuti

Introduzione	2
1. Novità nelle linee guida	4
2. Approccio clinico raccomandato	6
3. Raccomandazioni relative al sistema sanitario	9
4. Problematiche speciali	12
Allegato 1.	15
Contenuto del documento <i>Linee guida dell'OMS sul trattamento farmacologico del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi</i>	
Allegato 2.	17
Tabella dei dosaggi per consultazione rapida	
Allegato 3.	21
Preparati	
Allegato 4.	23
Profili farmacologici	
Allegato 5.	42
Formule per la soluzione per via orale di morfina	
▪ Soluzione per via orale di morfina cloridrato FNA (modificata) 1 mg/ml, 5 mg/ml e 20 mg/ml	
▪ Soluzione concentrata di metil-paraidrossibenzoato FNA concentrato 150 mg/ml	
Allegato 6.	47
Riassunto dei principi e delle raccomandazioni	
Ringraziamenti	49
Bibliografia	49

Introduzione

L'opuscolo *Dolore persistente nei bambini* per farmacisti offre informazioni concise estratte dalle *Linee guida dell'OMS sul trattamento farmacologico del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi* (1), se non diversamente indicato.

Queste nuove linee guida dell'OMS presentano i principi essenziali, le raccomandazioni cliniche e le raccomandazioni relative al sistema sanitario. L'opuscolo affronta problematiche che sono essenziali per i farmacisti.

Le *Linee guida dell'OMS sul trattamento farmacologico del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi* illustrano il trattamento farmacologico del dolore persistente, incluso il dolore da cancro. In quanto tali, sostituiscono le precedenti linee guida *Cancer Pain and Palliative Care in Children* (Dolore oncologico e cure palliative nei bambini) che riguardavano esclusivamente il dolore da cancro. Le nuove linee guida sul dolore persistente nei bambini sono le prime di una serie composta da tre documenti su tutti i tipi di dolore negli adulti e nei bambini. Gli argomenti trattati nelle altre due guide saranno il "dolore persistente negli adulti" e "il dolore acuto". Il principio alla base delle linee guida è che tutti i pazienti con dolore, compresi i bambini, debbano essere trattati con tecniche farmacologiche o non farmacologiche, anche se la causa sottostante non è stata identificata.

L'Organizzazione mondiale della sanità (OMS) stima che circa 5,7 miliardi di persone vivano in Paesi in cui il dolore da moderato a grave non è adeguatamente trattato. I dati dell'International Narcotics Control Board (Comitato internazionale per il controllo dei narcotici) (INCB) mostrano che nel 2009 più del 90 % del consumo globale di oppioidi forti è stato registrato in Australia, Canada, Nuova Zelanda, Stati Uniti d'America, Regno Unito e molti altri stati europei. Ciò significa che la loro disponibilità era molto limitata in numerosi Paesi e regioni. Oltre l'80% della popolazione mondiale avrà insufficiente analgesia.

I farmaci per l'analgesia da oppioidi, come la morfina, sono soggetti alle convenzioni internazionali per il controllo degli stupefacenti. L'obiettivo storicamente è stato quindi la prevenzione dell'abuso, della dipendenza e della diversione, trascurando l'uso medico. Negli ultimi anni, il crescente riconoscimento dell'uso legittimo di queste sostanze per scopi medici e scientifici ha provocato uno spostamento dell'interesse.

I meccanismi che ostacolano l'accesso agli analgesici oppioidi e altri farmaci soggetti a controllo sono di varia natura. Comprendono questioni legali e politiche, nonché molti aspetti educativi che riguardano i pazienti e le loro famiglie, medici, farmacisti e responsabili delle politiche sanitarie. I medici e il personale infermieristico hanno un ruolo importante nel superamento di queste barriere e nell'estensione del trattamento del dolore per tutti i pazienti che ne abbiano bisogno.

Il presente opuscolo espone le premesse al trattamento del dolore nei bambini, che possono essere di aiuto ai farmacisti per assicurare un accesso adeguato al trattamento del dolore. Per maggiori informazioni o riferimenti supplementari, consultare il documento formale delle linee guida. Il documento formale delle linee guida è disponibile in formato cartaceo presso la WHO Bookshop¹ e online su www.who.int/medicines. In caso di divergenze tra il presente opuscolo e il documento delle linee guida, quest'ultimo deve essere preso come riferimento.

Opuscoli riassuntivi analoghi sono pubblicati per i farmacisti e per i responsabili delle politiche sanitarie.

¹ tel.: +41 22 791 3264; fax: +41 22 791 4857; e-mail: bookorders@who.int; web: <http://apps.who.int/bookorders/>

Novità

nelle linee guida

AMICI
SIMPATIA

Questo è il posto
migliore
per vivere,
guarire,
INFER
DISNO

MEDICI
ECCEZIONALI

Tutto noi abbiamo
un Amigo Lucio
che si patisce o
che si patisce
che si patisce
che si patisce



Tutti i pazienti con dolore, inclusi i bambini, devono essere trattati, anche se la causa sottostante non è stata identificata. L'incapacità ad individuare la causa che l'ha originato non può essere un motivo per ritenere che il dolore sia simulato.

Le nuove linee guida raccomandano di utilizzare i trattamenti analgesici a due step a seconda del livello di intensità del dolore nel bambino. Il paracetamolo e l'ibuprofene sono i farmaci di scelta nel primo step, per il trattamento del dolore lieve. Nel secondo step, per il trattamento del dolore da moderato a severo, il farmaco di scelta è la morfina. L'uso corretto di farmaci analgesici dà sollievo alla maggior parte dei bambini con dolore persistente dovuto a patologie croniche gravi.

Nelle nuove linee guida, l'OMS raccomanda che la codeina e il tramadolo non vengano più usati per i bambini. Gli effetti della codeina sono imprevedibili, a causa delle differenze metaboliche tra gli individui, e quindi si pone un rischio sulla sicurezza. Per quanto riguarda il tramadolo, attualmente non vi è evidenza disponibile sull'efficacia e la sicurezza comparative nei bambini. Nelle precedenti linee guida, *Cancer pain and palliative care in children*, gli oppioidi ad azione debole, come la codeina e il tramadolo, erano raccomandati come step intermedio tra il trattamento con non oppioidi, come il paracetamolo e l'ibuprofene, e gli oppioidi forti, come la morfina.

I medici devono prestare particolare attenzione al dosaggio iniziale di oppioidi forti. I dosaggi raccomandati dall'OMS sono più bassi di quelli raccomandati altrove.

Il termine "dolore persistente" usato in queste linee guida ha il significato di dolore di lunga durata causato da una patologia cronica grave. "Patologie croniche gravi" si riferiscono a situazioni specifiche di danno tissutale continuo per le quali il trattamento farmacologico ha un ruolo chiaro.

Approccio clinico raccomandato





Una gestione ottimale del dolore inizia con una valutazione accurata e completa. Successivamente, si sviluppa un piano di trattamento. Esso viene poi implementato e studiato con una nuova valutazione dopo un certo periodo di tempo. Tale valutazione può portare ad una modifica del piano di trattamento. Nel caso del trattamento del dolore la valutazione deve essere molto frequente, anche più volte al giorno, fino a quando il dolore non si è stabilizzato.

L'uso corretto di farmaci analgesici dà sollievo alla maggior parte dei bambini con dolore persistente dovuto a patologie croniche gravi e si basa sui seguenti concetti chiave:

1. utilizzo della strategia a due step
2. dosaggio ad intervalli regolari
3. utilizzo di vie adeguate di somministrazione
4. adattamento del trattamento al singolo bambino.

Utilizzo della strategia a due step

L'OMS raccomanda di trattare il dolore in due step, a seconda della severità dello stesso:

- Step 1 è per il dolore lieve. I farmaci usati sono analgesici non oppioidi come il paracetamolo e l'ibuprofene. Queste sostanze hanno un dosaggio massimo stabilito e possono fornire solo un'analgesia limitata.
- Step 2 è per il dolore moderato e severo. Devono essere utilizzati oppioidi forti, come la morfina, applicando una dose iniziale adeguata al peso. I dosaggi raccomandati dall'OMS sono più bassi di quelli raccomandati altrove. Qualora il dolore non sia sufficientemente trattato, il dosaggio necessita di essere aumentato gradatamente di non più del 50% nelle 24 ore.

Dosaggio ad intervalli regolari

Gli oppioidi devono essere somministrati ad intervalli regolari e non secondo la necessità ("as-needed").

Utilizzo di vie adeguate di somministrazione

Sebbene in molti Paesi la via di somministrazione prevalente sia l'iniezione, la somministrazione per via orale di oppioidi è da preferire per tutti i pazienti in grado di deglutire. La via sottocutanea può essere una valida alternativa per gli altri pazienti.

Adattamento del trattamento al singolo bambino

Il trattamento con oppiacei oppioidi forti deve essere regolato individualmente e non esiste un dosaggio massimo stabilito. Possono essere somministrate dosi al bisogno in aggiunta al dosaggio regolare per l'uso nei casi in cui vi sia dolore aggiuntivo (il cosiddetto dolore episodico intenso, "breakthrough pain").

Nel caso in cui un paziente presenti effetti collaterali alla morfina che ne limitano il dosaggio, possono rendersi necessari oppioidi forti alternativi. Nei profili farmacologici a pag. 23 sono discussi diversi oppioidi forti alternativi.

Altri aspetti da considerare per il trattamento del dolore nei bambini

Uso di oppioidi a lungo termine

L'uso di oppioidi a lungo termine è solitamente associato alla stipsi. Pertanto, i pazienti devono anche ricevere una profilassi con combinazione di un lassativo stimolante e un ammorbidente delle feci.

Svezzamento

I pazienti possono svezzarsi in sicurezza dagli oppioidi in 5–10 giorni dalla terapia a breve termine senza rischi significativi per la salute. Dopo una terapia a lungo termine, il periodo di svezzamento necessita di alcune settimane. La comparsa della sindrome da astinenza deve essere monitorata e, se necessario, la riduzione deve essere rallentata.

Antidoto

Il naloxone è uno specifico antidoto, ma la sua somministrazione deve essere effettuata con particolare cautela per non incrementare la sindrome da astinenza da oppioide. Il sovradosaggio moderato da oppioide può essere trattato con ventilazione assistita, mentre le dosi di naloxone a partire da 1 microgrammo (mcg)/kg sono titolate nel tempo, cioè ogni 3 minuti, fino a quando si trova la dose corretta. Successivamente può rendersi necessaria l'infusione di una dose bassa sotto stretto monitoraggio per mantenere la veglia fino a quando l'effetto avverso del sovradosaggio dell'oppioide viene risolto.

Si raccomanda ai farmacisti di leggere attentamente l'intero Capitolo 3 delle nuove linee guida dell'OMS sul trattamento del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi, che presentano le strategie di trattamento farmacologico.

Raccomandazioni

relative al sistema sanitario

3





Gli analgesici oppioidi, come la morfina, nonché i servizi per la gestione del dolore dovrebbero essere disponibili a tutti i livelli di cura. Dovrebbe essere presente una rete sufficientemente fitta di farmacie o altri punti di distribuzione in cui questi farmaci possono essere reperiti.

Necessità di istruzione e formazione

La prescrizione di analgesici oppioidi è simile a quella della maggior parte degli altri farmaci. Se usati razionalmente per scopi medici, gli oppioidi forti sono farmaci sicuri. Tuttavia, devono essere prese in considerazione alcune limitazioni, come descritto nella Sezione 2, *Approccio clinico raccomandato*, in particolare l'aumento giornaliero massimo e l'importanza dello svezzamento graduale. Sono pertanto molto importanti la formazione e l'istruzione su come prescrivere gli oppioidi.

Per il metadone è importante una formazione supplementare sul dosaggio, poiché ha un'emivita lunga nel corpo e tende ad accumularsi, con rischio di sovradosaggio.

La valutazione e la misurazione del dolore sono essenziali per comprenderne la severità, al fine di decidere quale farmaco prescrivere e come regolarne il dosaggio. È quindi anche importante l'istruzione sulla valutazione del dolore, in particolare nei bambini. Essi spesso mostrano il dolore in modi diversi dagli adulti e pertanto potrebbe non essere riconosciuto.

Uso di morfina in soluzione per via orale

Alcuni Paesi, con risorse estremamente ridotte per la sanità, utilizzano la soluzione per via orale di morfina, che viene preparata localmente dalla farmacia per l'uso diretto. Usando la polvere di morfina solfato o morfina cloridrato come prodotto iniziale, il costo per il paziente può essere di soli 0,05 dollari americani al giorno. Una formula tipica è indicata a pagina 42, 43.

Importanza della valutazione delle necessità per il sollievo dal dolore

Per garantire che siano disponibili sufficienti farmaci controllati per il trattamento del dolore persistente e per le cure palliative, occorre valutare i bisogni. Ogni anno, in ottemperanza agli obblighi internazionali, le autorità nazionali devono preparare la stima delle necessità di morfina e di altri oppioidi forti, per l'anno solare successivo. Le stime definiscono i limiti annuali per la quantità di oppioidi forti da procurare per uso medico. Sebbene la definizione delle stime sia responsabilità del governo, se richiesto, il contributo dei professionisti sanitari locali, in particolare dei farmacisti, sarà essenziale per garantirne l'accuratezza. La definizione e la trasmissione di queste stime è un passaggio particolarmente importante nel ciclo di fornitura degli analgesici oppioidi, poiché è un prerequisito per assicurare la fornitura ininterrotta di questi farmaci essenziali.

Qualora una stima annuale si riveli inadeguata, l'autorità nazionale competente può sottoporre stime supplementari in qualsiasi momento nel corso dell'anno.

Analisi della situazione

Un passaggio fondamentale per estendere il trattamento del dolore nel sistema sanitario è valutare i fattori che impediscono l'accesso al trattamento nei vari sistemi nazionali, come le normative che limitano la disponibilità o l'accessibilità degli analgesici oppioidi. I Paesi con leggi molto severe e politiche che non consentono un accesso immediato al trattamento del dolore, devono impegnarsi per renderle meno restrittive e più praticabili. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha sviluppato delle linee guida sugli aspetti politici atti a migliorare l'accesso e assicurare equilibrio tra un'adeguata disponibilità per scopi medici e scientifici e la prevenzione di abuso, diversione e traffico di sostanze (2). Uno dei compiti degli operatori sanitari è quello di portare all'attenzione delle autorità le eccessive restrizioni nell'accesso ai servizi per il trattamento del dolore.

Problematiche

speciali

4





Questa sezione si occupa di problematiche speciali che devono essere prese in considerazione per migliorare l'accesso al sollievo dal dolore.

Rischio di dipendenza

La dipendenza non è solo la comparsa di sintomi da tolleranza e astinenza. Secondo la definizione della sindrome da dipendenza, devono essere presenti altri sintomi, come un forte desiderio di assumere una sostanza, difficoltà a controllarne l'uso, persistenza nell'uso nonostante le conseguenze dannose e una maggiore priorità attribuita alla sostanza rispetto ad altre attività od obblighi (definizione ICD-10).

L'astinenza può essere prevenuta riducendo la dose gradualmente, anziché procedendo con un'interruzione improvvisa. Con gli analgesici oppioidi può verificarsi anche la tolleranza (la necessità di incrementare le dosi per ottenere lo stesso effetto), benché la necessità di un dosaggio superiore possa anche essere legata ad un acuirsi della malattia e del dolore.

La diffusione di una sindrome da dipendenza nei pazienti con dolore è rara. La possibilità che possa verificarsi dipendenza non deve essere un motivo per non considerare il dolore del paziente. Quando non vi è più necessità di trattamento del dolore, la dipendenza del paziente può essere gestita esattamente come qualsiasi effetto collaterale di un trattamento per il dolore.

Rischio di diversione

Benché gli oppioidi siano potenti farmaci per il sollievo del dolore da moderato a severo, vi è un rischio di abuso e diversione, che può essere basso o alto, a seconda del Paese. Le misure per ridurre il rischio di abuso di farmaci oppioidi presuppongono l'attenta considerazione di tale possibilità e una prescrizione appropriata, che comprenda un'accurata selezione dei pazienti.

Per prevenire sovradosaggi accidentali da parte dei membri della famiglia, i caregiver e i pazienti devono essere avvertiti affinché i farmaci siano conservati in un luogo sicuro e in contenitori non accessibili ai bambini. Deve anche essere considerata la possibilità che un familiare possa avere una dipendenza da oppioidi e possa assumerne.

Interruzione improvvisa degli oppioidi forti

L'interruzione repentina del trattamento con oppioidi forti causa una grave sindrome da astinenza. Segni e sintomi da astinenza da oppioidi possono comprendere sbadigli, sudorazione, lacrimazione, rinorrea, ansia, irrequietezza, insonnia, dilatazione delle pupille, piloerezione, brividi, tachicardia, ipertensione, nausea e vomito, crampi addominali, diarrea, dolori muscolari. L'astinenza può causare sofferenza aggiuntiva ed è pertanto estremamente importante assicurare la qualità del sistema di approvvigionamento al fine di ridurre al minimo il rischio di interruzioni.

Agenda di ricerca

Molti aspetti del trattamento farmacologico del dolore nei bambini non sono stati sufficientemente studiati. Per questo motivo, il gruppo di sviluppo delle linee guida ha raccomandato un'agenda di ricerca con argomenti prioritari per la ricerca in questa area.

Si raccomanda a medici, infermieri e farmacisti che conducono ricerche di leggere l'Allegato 5 delle linee guida, Agenda di ricerca.

Contenuto del documento *Linee guida dell'OMS sul trattamento farmacologico del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi*

Il presente opuscolo è estratto dalle *linee guida dell'OMS sul trattamento farmacologico del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi*. Al fine di dare al lettore un'idea sul contenuto del documento principale, qui di seguito ne viene presentato un riassunto.

Il dolore pediatrico è un problema di sanità pubblica di grande importanza nella maggior parte del mondo. Sebbene i mezzi e le conoscenze atte a dare sollievo esistano, il dolore nei bambini spesso non è riconosciuto, è ignorato o addirittura negato. Queste linee guida presentano metodi di trattamento farmacologico del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi. Esse comprendono numerose raccomandazioni cliniche, tra cui un nuovo approccio a due step del trattamento farmacologico. Le linee guida indicano inoltre i cambiamenti politici necessari, evidenziando le future aree di ricerca prioritarie.

Qualsiasi dolore moderato e severo nei bambini deve essere sempre considerato. A seconda della situazione, il trattamento del dolore da moderato a severo può comprendere metodi non farmacologici, trattamento con analgesici non oppioidi e con analgesici oppioidi. Queste raccomandazioni cliniche saranno difficilmente efficaci se non accompagnate da adeguati cambiamenti politici, che non sono tutti trattati in queste linee guida.

L'**Introduzione** spiega l'obiettivo di queste linee guida, con una descrizione del loro scopo, e definisce i tipi di dolore inclusi ed esclusi. Indica inoltre i pazienti per i quali le linee guida risultano adatte e specifica per chi sono state sviluppate.

Il **Capitolo 1**. *Classificazione del dolore pediatrico* fornisce una descrizione del sistema di classificazione del dolore.

Il **Capitolo 2**. *Valutazione del dolore persistente nella popolazione pediatrica* offre una guida generale e concetti fondamentali per la valutazione del dolore pediatrico.

Il **Capitolo 3**. *Strategie di trattamento farmacologico* fornisce una guida clinica ai professionisti sanitari. Presenta le raccomandazioni per gli interventi farmacologici, sottolineando che il dolore moderato e severo nei bambini deve essere sempre considerato. La principale raccomandazione farmacologica per il trattamento dei bambini affetti da dolore persistente causato da cancro, infezioni gravi (come HIV/AIDS), anemia a cellule falciformi, ustioni, traumi e dolore neuropatico causato da amputazione, prevede il trattamento con un approccio a due step basato sulla severità del dolore. Il paracetamolo o l'ibuprofene sono i farmaci di scelta nel primo step e sono usati per il trattamento di dolore lieve. La morfina, in quanto oppioide forte, è il farmaco di scelta nel secondo step ed è utilizzata per il trattamento del dolore da moderato a severo. Sia gli oppioidi forti che gli analgesici non oppioidi dovrebbero essere sempre disponibili a tutti i livelli di assistenza sanitaria. Con la pubblicazione delle presenti linee guida, viene meno la validità del volume dell'OMS "three-step analgesic ladder for cancer pain relief" (scala analgesica a tre step per il sollievo dal dolore da cancro).

Il **Capitolo 4**. *Miglioramento dell'accesso al sollievo dal dolore nei sistemi sanitari* presenta delle considerazioni su come migliorare l'accesso al trattamento del dolore, e comprende quattro raccomandazioni sulla politica.

L'**Allegato 1**. fornisce i *Profili farmacologici* di farmaci selezionati. L'**Allegato 2**. *Premesse alle raccomandazioni cliniche* descrive il processo di sviluppo di questo documento, le considerazioni incluse dal Gruppo di sviluppo delle linee guida per la formulazione delle raccomandazioni, nonché una breve dichiarazione sugli interventi non farmacologici. L'**Allegato 3**. *Premesse alle raccomandazioni relative al sistema sanitario* fornisce le considerazioni fatte dal Gruppo di sviluppo delle linee guida durante la formulazione delle raccomandazioni del Capitolo 4. L'**Allegato 4**. *Raccolta e valutazione delle evidenze*, presenta le tabelle GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) sviluppate avvalendosi della letteratura raccolta e degli studi osservazionali raccolti su argomenti per i quali non vi erano previsioni sistematiche, né studi clinici randomizzati.

L'**Allegato 5**. presenta l'*Agenda di ricerca*. I requisiti internazionali per il trattamento e il reperimento della morfina e altri oppioidi analgesici per il sollievo dal dolore sono descritti nell'**Allegato 6**. Infine, nell'**Allegato 7** sono elencati i singoli contributi alle linee guida.

Tabella dei dosaggi per consultazione rapida

(vedere anche i profili farmacologici)

Tabella 1 Dosaggio iniziale degli analgesici oppioidi per neonati naive agli oppioidi

Farmaco	Via di somministrazione	Dose iniziale
Morfina	Iniezione IV ^a	25-50 mcg/kg ogni 6 ore
	Iniezione SC	
	Infusione IV	Dose iniziale IV ^a 25–50 mcg/kg, poi 5–10 mcg/kg/ora
Fentanyl	Iniezione IV ^b	1–2 mcg/kg ogni 2–4 ore ^c
	Infusione IV ^b	Dose iniziale IV ^c 1-2 mcg/kg, poi 0,5-1 mcg/kg/ora

^a Somministrare morfina IV lentamente per almeno 5 minuti.

^b Le dosi endovenose per neonati si basano sulla gestione del dolore acuto e sulle informazioni per il dosaggio di sedazione. Per neonati non ventilati sono richieste dosi inferiori.

^c Somministrare fentanyl IV lentamente per 3- 5 minuti.

Tabella 2 Dosaggio iniziale degli analgesici oppioidi per lattanti naive agli oppioidi (1 mese-1 anno)

Farmaco	Via di somministrazione	Dose iniziale
Morfina	Per via orale (a rilascio immediato):	80-200 mcg/kg ogni 4 ore
	Iniezione IV ^a	1-6 mesi: 100 mcg/kg ogni 6 ore 6-12 mesi: 100 mcg/kg ogni 4 ore (max 2,5 mg /dose)
	Iniezione SC	
	Infusione IV ^a	1-6 mesi: Dose iniziale IV: 50 mcg/kg, poi: 10-30 mcg/kg/ora 6-12 mesi: Dose iniziale IV: 100 -200 mcg/kg, poi: 20-30 mcg/kg/ora
	Infusione SC	1-3 mesi: 10 mcg/kg/ora 3-12 mesi: 20 mcg/kg/ora
Fentanyl ^b	Iniezione IV	1-2 mcg/kg ogni 2-4 ore
	Infusione IV	Dose iniziale IV 1-2 mcg/kgc, poi 0,5-1 mcg/kg/ora
Ossicodone	Per via orale (a rilascio immediato):	50-125 mcg/kg ogni 4 ore

^a Somministrare morfina IV lentamente per almeno 5 minuti.

^b Le dosi endovenose di fentanyl per i lattanti si basano sulla gestione del dolore acuto e sulle informazioni per il dosaggio di sedazione.

^c Somministrazione di fentanyl IV lentamente per 3-5 minuti.

Tabella 3 Dosaggio iniziale di analgesici oppioidi per bambini naive agli oppioidi (1-12 anni)

Farmaco	Via di somministrazione	Dose iniziale
Morfina	Orale (a rilascio immediato)	1-2 anni: 200-400 mcg/kg ogni 4 ore 2-12 anni: 200-500 mcg/kg ogni 4 ore (max 5 mg)
	Orale (a rilascio prolungato)	200-800 mcg/kg ogni 12 ore
	Iniezione IV ^a	1-2 anni: 100 mcg/kg ogni 4 ore 2-12 anni: 100-200 mcg/kg ogni 4 ore (max 2,5 mg)
	Iniezione SC	
	Infusione IV	Dose iniziale IV: 100-200 mcg/kg ^a , poi 20-30 mcg/kg/ora
	Infusione SC	20 mcg/kg/ora
Fentanyl	Iniezione IV	1-2 mcg/kg ^b , ripetuta ogni 30-60 minuti
	Infusione IV	Dose iniziale IV 1-2 mcg/kg ^b , poi m 1 mcg/kg/ora
Idromorfone ^c	Orale (a rilascio immediato)	30-80 mcg/kg ogni 3-4 ore (max 2 mg/dose)
	Iniezione IV ^d o SC	15 mcg/kg ogni 3-6 ore
Metadone ^e	Orale (a rilascio immediato)	100-200 mcg/kg ogni 4 ore per le prime 2-3 dosi, poi ogni 6-12 ore (max 5 mg/dose inizialmente) ^f
	Iniezione IV ^g e SC	
Ossicodone	Orale (a rilascio immediato)	125-200 mcg/kg ogni 4 ore (max 5 mg/dose)
	Orale (a rilascio prolungato)	5 mg ogni 12 ore

^a Somministrare morfina IV lentamente per almeno 5 minuti.

^b Somministrare fentanyl IV lentamente per 3-5 minuti.

^c L'idromorfone è un potente oppioide e vi sono significative differenze tra il dosaggio orale ed endovenoso. Usare estrema cautela quando si passa da una via di somministrazione all'altra. Se il cambiamento avviene dall'idromorfone parenterale a orale, può essere necessario titolare le dosi fino a 5 volte la dose IV.

- ^d Somministrare idromorfone IV lentamente per 2-3 minuti.
- ^e Vista la natura complessa e la grande variabilità tra gli individui nella farmacocinetica del metadone, il suo uso deve essere iniziato solo da medici esperti.
- ^f Il metadone inizialmente deve essere titolato come gli altri oppioidi forti. Potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio del 50% 2-3 giorni dopo che è stata trovata la dose efficace al fine di prevenire effetti avversi causati da accumulo di metadone. Successivamente, l'aumento del dosaggio deve avvenire ad intervalli di una settimana o più e con un aumento massimo del 50%.
- ^g Somministrare metadone IV lentamente per 3-5 minuti.

Tabella 4 Rapporto di conversione approssimato per il cambiamento tra formulazioni orali e parenterali

Farmaco	Rapporto delle dosi (parenterale : orale)
Morfina	1:2-1:3
Idromorfone	1:2 -1:5 ^a
Metadone	1:1-1:2

^a L'idromorfone è un potente oppioide e vi sono significative differenze tra dosaggio orale ed endovenoso. Usare estrema cautela quando si passa da una via di somministrazione all'altra. Se il cambiamento avviene dall'idromorfone parenterale a orale, può essere necessario titolare le dosi fino a 5 volte la dose IV.

Preparati

Disponibilità dei preparati

Per fornire un trattamento adeguato del dolore, devono essere disponibili i preparati che seguono

Analgesici del primo step (non oppioidi)

Per il primo step devono essere disponibili sia il paracetamolo che l'ibuprofene.

Paracetamolo

Liquido per somministrazione per via orale: 25 mg/ml.

Supposte: 100 mg.

Compresse: 100–500 mg.

Ibuprofene

Compresse: 200 mg, 400 mg.

Liquido per somministrazione per via orale: 40 mg/ml.

Analgesici del secondo step (oppioidi forti)

La morfina deve essere sempre disponibile in forme di dosaggio a rilascio immediato (liquido per somministrazione per via orale, compresse a rilascio immediato (IR) da 10 mg e iniezioni). Inoltre, devono essere disponibili le compresse e i granuli a rilascio prolungato, se economicamente accessibili.

Morfina

Liquido per somministrazione per via orale: 2 mg (come cloridrato o solfato)/ml.

Compresse: 10 mg (come solfato).

Iniezioni: 10 mg (come cloridrato o solfato) in fiala da 1 ml.

Compresse (a rilascio prolungato): 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg (come solfato).

Granuli: (a rilascio prolungato, da mescolare con acqua): 20 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg (morfina solfato).

Inoltre, devono essere disponibili uno o più oppioidi forti come alternativa alla morfina nel secondo step. Vi sono numerose opzioni, tra cui:

Fentanyl

Compresa transmucosale: 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1200 mcg, 1600 mcg (come citrato).

Cerotto transdermico (rilascio esteso): 12,5 mcg/ora, 25 mcg/ora, 50 mcg/ora, 75 mcg/ora, 100 mcg/ora (come base).

Iniezioni: 50 mcg/ml in fiale di diverse dimensioni (come citrato).

Idromorfone

Iniezioni: 1 mg in fiala da 1 ml, 2 mg in fiala da 1 ml, 4 mg in fiala da 1 ml, 10 mg in fiala da 1 ml (come cloridrato).

Compresse: 2 mg, 4 mg, 8 mg (come cloridrato).

Liquido per via orale: 1 mg (come cloridrato)/ml.

Metadone (ATTENZIONE: richiede una formazione supplementare per il dosaggio)

Iniezioni: 10 mg/ml in fiale di diverse dimensioni (come cloridrato).

Compresse: 5 mg, 10 mg, 40 mg (come cloridrato).

Liquido per via orale: 1 mg/ml, 2 mg/ml, 5 mg/ml (come cloridrato).

Concentrato per via orale: 10 mg/ml (come cloridrato).

Ossicodone

Compresse: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg (come cloridrato).

Compresse (a rilascio modificato): 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 160 mg (come cloridrato).

Capsule: 5 mg, 10 mg, 20 mg (come cloridrato).

Liquido per via orale: 1 mg/ml (come cloridrato).

Liquido per via orale concentrato: 10 mg/ml, 20 mg/ml (come cloridrato).

*L'uso di **petidina** non è raccomandato.*

Antagonista

Da usare per sovradosaggio (overdose) da oppioidi

Naloxone

Iniezioni: 400 mcg/ml (cloridrato) in fiala da 1 ml.

Profili farmacologici

Per ulteriori dettagli sulle interazioni con altri farmaci, consultare l'Allegato 1 delle Linee guida dell'OMS sul dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi.

Questa sezione presenta i profili farmacologici dei farmaci analgesici non oppioidi e oppioidi per curare il dolore nei bambini con patologie croniche gravi. Comprende anche il profilo del naloxone, l'antidoto in caso di sovradosaggio da oppioidi.

Le formulazioni e le concentrazioni presentate in questa sezione sono indicative dei farmaci generalmente disponibili sul mercato. Gli stati possono avere accesso a formulazioni e concentrazioni differenti. Le formulazioni elencate sono quelle generalmente commercializzate per il dolore persistente nei bambini. Per i farmaci indicati nell'elenco dell'OMS dei *Farmaci essenziali per i bambini* sono incluse tutte le formulazioni elencate.

A4.1 Fentanyl

Codice ATC: N01AH01

Compresa transmucoale: 200 mcg, 400 mcg, 600 mcg, 800 mcg, 1200 mcg, 1600 mcg (come citrato).

Cerotto transdermico (rilascio esteso): 12,5 mcg/ora, 25 mcg/ora, 50 mcg/ora, 75 mcg/ora, 100 mcg/ora (come base).

Iniezione: 50 mcg/ml in fiale di diverse dimensioni (come citrato).

Indicazioni: dolore persistente da moderato a severo.

Controindicazioni: ipersensibilità agli agonisti oppioidi o ad uno dei componenti della formulazione; depressione respiratoria acuta; asma acuta; ileo paralitico; uso concomitante di inibitori della monoamino ossidasi o uso nei 14 giorni successivi alla loro sospensione; aumento di pressione intracranica e/o trauma cranico, in caso di ventilazione non controllata; coma; uso nelle 24 ore precedenti o successive ad un intervento chirurgico.

Precauzioni: funzione respiratoria alterata; evitare l'iniezione rapida, poiché può accelerare la rigidità della parete toracica e la difficoltà di ventilazione; bradicardia; asma; ipotensione; shock; disturbi infiammatori intestinali o occlusione; malattia del tratto biliare; disturbi convulsivi; ipotiroidismo; insufficienza adrenocorticale; evitare l'interruzione improvvisa dopo trattamento prolungato; diabete mellito; perdita di coscienza; pancreatite acuta; miastenia grave; insufficienza epatica; insufficienza renale; psicosi tossica; (cerotti:) aumento del livello sierico in pazienti con febbre > 40 °C (104 °F).

Compiti qualificati: avvertire il paziente o il caregiver sul rischio che comporta lo svolgimento di attività che richiedono attenzione o coordinazione, come andare in bicicletta.

Dosaggio

Dose iniziale per pazienti naive agli oppioidi.

Iniezione IV:

- **neonati o lattanti:** 1–2 mcg/kg per dose lentamente per 3–5 minuti; ripetuta ogni 2–4 ore;
- **bambini:** 1–2 mcg/kg per dose, ripetuta ogni 30-60 minuti.

Infusione IV continua:

- **neonati o lattanti:** bolo IV iniziale di 1–2 mcg/kg (lentamente per 3–5 minuti), seguito da 0,5-1 mcg/kg/ora;
- **bambini:** bolo IV iniziale di 1–2 mcg/kg (lentamente per 3–5 minuti), seguito da 1 mcg/kg/ora (titolare la dose a salire se necessario).

Continuazione: dopo una dose iniziale come indicato sopra, il dosaggio deve essere regolato al livello di efficacia (senza dose massima), ma l'aumento massimo di dosaggio è del 50% in 24 ore per pazienti non degenti. I medici prescrittori esperti possono aumentare la dose fino al 100% monitorando il paziente. (La dose IV usuale è 1–3 mcg/kg/ora, alcuni bambini richiedono fino a 5 mcg/kg/ora.)

Dose per dolore episodico intenso (“breakthrough pain”)

Compresa transmucosale (fentanyl citrato orale transmucosale od OTFC):

- **bambini con più di 2 anni e più di 10 kg di peso:** 15–20 mcg/kg come dose singola (massimo 400 mcg); se sono necessarie più di 4 dosi al giorno per dolore episodico intenso, modificare il dosaggio dell'analgesico di base.

Dose in caso di cambiamento da morfina

Cerotto transdermico:

- **bambini di 2 anni o più, tolleranti agli oppioidi e con almeno 45–60 mg di morfina orale equivalente al giorno:** usare il sistema da 25 mcg/ora (o superiore, in base alla conversione a fentanyl equivalenti - vedere Note); il bambino deve avere una gestione del dolore stabile con un oppioide ad azione breve almeno per le 24 ore prima di iniziare il trattamento con un cerotto transdermico di fentanyl (con dosi supplementari quando richiesto per dolore episodico intenso); dopo il passaggio a cerotto transdermico di fentanyl; la dose può essere aumentata dopo tre giorni (in base alle necessità date dal dolore episodico intenso); usare un rapporto di 45 mg di morfina orale equivalente per 12,5 mcg/ore di aumento di dosaggio del cerotto (vedere sotto le dosi equianalgesiche). Cambiare il cerotto ogni 72 ore; nei bambini non è raccomandato un cambiamento ogni 48 ore.

Interruzione del dosaggio: dopo una terapia di breve durata (7–14 giorni), la dose originale può essere ridotta del 10–20% ogni 8 ore, aumentando gradualmente l'intervallo di tempo. Dopo una terapia a lungo termine, la dose non deve essere ridotta di più del 10-20% a settimana (79,80).

Insufficienza renale: moderata (tasso di filtrazione glomerulare (GFR) 10–20 ml/min o creatinina sierica 300–700 micromoli/l) – ridurre la dose del 25%; severa (GFR <10 ml/min o creatinina sierica >700 micromoli/l) – ridurre la dose del 50%.

Insufficienza epatica: non somministrare o ridurre la dose, può provocare il coma.

Effetti avversi:

- **comuni:** nausea, vomito, stipsi, secchezza delle fauci, spasmo biliare, depressione respiratoria, rigidità muscolare, apnea, mioclonie, bradicardia, ipotensione, dolore addominale, anoressia, dispepsia, ulcera della bocca, disturbo del gusto, vasodilatazione, ansia, sonnolenza, sudorazione;
- **non comuni:** flatulenza, diarrea, laringospasmo, dispnea, ipoventilazione, depersonalizzazione, disartria, amnesia, alterazione della coordinazione, parestesia, malessere, agitazione, tremore, debolezza muscolare, ipertensione, giramento di testa, prurito, broncospasmo;
- **rari:** depressione circolatoria, arresto cardiaco, singhiozzo, aritmia, ileo paralitico, emotisi, psicosi, convulsioni, shock, asistolia, febbre, atassia, fascicolazione muscolare, irritazione locale (con cerotti).

Interazioni con altri farmaci*:

amiodarone, bloccanti beta adrenergici, bloccanti canali del calcio, depressivi del sistema nervoso centrale, imidazolo antifungino, macrolide antibiotico, inibitori della monoamino ossidasi*, naloxone*, naltrexone*, neurolettici, ossido di azoto, antagonisti/agonisti parziali degli oppioidi, fenitoina, inibitori della proteasi.

* Indica grave.

Note

- Il fentanyl è soggetto a controllo internazionale in base alla Convenzione Unica sugli Stupefacenti, 1961.
- Sono disponibili altre forme di dosaggio del fentanyl, ma non trovano attualmente applicazione nella gestione del dolore persistente pediatrico e il loro uso non è stato considerato.
- Evitare il succo di pompelmo, poiché può aumentare sensibilmente la concentrazione sierica di fentanyl.
- Somministrazione IV:
 - Somministrazione con iniezione endovenosa lenta per 3–5 minuti o con infusione continua.
 - Le dosi endovenose per neonati, lattanti e bambini si basano sulla gestione del dolore acuto e sulle informazioni relative alle dosi di sedazione; dosi più basse possono essere necessarie in pazienti senza aiuto alla ventilazione.

- Cerotto transdermico:
 - I cerotti transdermici con sistema a riserva (reservoir) non possono essere tagliati, poiché ciò danneggerebbe la membrana di controllo provocando rilascio rapido di fentanyl e overdose.
 - Applicare su pelle pulita, asciutta, priva di peli, non irritata, intatta, non irradiata, sul tronco o sul braccio superiore; rimuovere dopo 72 ore e applicare il cerotto di ricambio in una zona diversa (evitare la stessa zona per più giorni) quando i cerotti sono rimossi dovrebbero essere piegati a metà con la parte adesiva verso l'interno e eliminati appropriatamente poiché, se non usati correttamente la quantità di fentanyl che rimane nel cerotto può essere significativa e sufficiente per intossicare un bambino o un animale.
 - I cerotti transdermici devono essere usati con cautela in bambini cachettici a causa del ridotto assorbimento.
 - Alcuni pazienti accusano sintomi da astinenza (come diarrea, coliche, nausea, sudorazione, agitazione) nel passaggio da morfina orale a fentanyl transdermico nonostante un sollievo soddisfacente dal dolore; in tal caso può essere usata la "rescue dose" o "dose al bisogno" di morfina fino alla scomparsa dei sintomi (solitamente per pochi giorni).
- Fentanyl citrato orale transmucosale:
 - Per ottenere la massima esposizione della mucosa al fentanyl, la compressa deve essere messa in bocca a contatto con la mucosa buccale (all'interno della guancia), mossa costantemente su e giù, e spostata ad intervalli da una parte all'altra.
 - La compressa non deve essere masticata, ma deve essere consumata in 15 minuti.
- Il naloxone è usato come antidoto in caso di overdose da oppioide.

Dosi equianalgesciche

Le seguenti dosi di morfina per bocca /24 ore sono considerate approssimativamente uguali ai cerotti transdermici di fentanyl indicati*:

- sale di morfina 45 mg al giorno = cerotto fentanyl 12,5 mcg
- sale di morfina 90 mg al giorno = cerotto fentanyl 25 mcg
- sale di morfina 180 mg al giorno = cerotto fentanyl 50 mcg
- sale di morfina 270 mg al giorno = cerotto fentanyl 75 mcg
- sale di morfina 360 mg al giorno = cerotto fentanyl 100 mcg.

**Questa tabella rappresenta una conversione conservativa verso il cerotto transdermico di fentanyl e NON deve essere usata per la conversione da fentanyl transdermico ad altre terapie analgesiche, poiché potrebbe esserci una sovrastima della dose del nuovo agente con conseguente overdose con il nuovo agente analgesico. La conversione di dosaggio indicata sopra da morfina orale a fentanyl transdermico è conservativa per ridurre al minimo la potenziale overdose nei pazienti con la prima dose e quindi è possibile che circa il 50% dei pazienti richieda una dose maggiore dopo l'applicazione iniziale.*

A4.2 Idromorfone

Codice ATC: N02AA03

Iniezione: 1 mg, 2 mg, 4 mg, 10 mg (come cloridrato); tutti i dosaggi sono in fiale da 1 ml.

Comprese: 2 mg, 4 mg, 8 mg (come cloridrato).

Soluzione orale liquida: 1 mg (come cloridrato)/ml.

Indicazioni: dolore persistente da moderato a severo.

Controindicazioni: ipersensibilità agli agonisti oppioidi o ad uno dei componenti della formulazione; depressione respiratoria acuta; asma acuta; ileo paralitico; uso concomitante di inibitori della monoamino ossidasi o uso nei 14 giorni successivi alla loro sospensione; aumento di pressione intracranica e/o trauma cranico, in caso di ventilazione non controllata; coma; uso nelle 24 ore precedenti o successive ad un intervento chirurgico.

Precauzioni: funzione respiratoria alterata; evitare l'iniezione rapida, poiché può precipitare una rigidità della parete toracica e la difficoltà di ventilazione; bradicardia; asma; ipotensione; shock; disturbi infiammatori intestinali o occlusione; malattia del tratto biliare; disturbi convulsivi; ipotiroidismo; insufficienza adrenocorticale; evitare l'interruzione improvvisa dopo trattamento prolungato; diabete mellito; alterazione di coscienza; pancreatite acuta; miastenia grave; insufficienza epatica; insufficienza renale; psicosi tossica.

Compiti qualificati: avvertire il paziente o il caregiver sul rischio che comporta lo svolgimento di attività che richiedono attenzione o coordinazione, come andare in bicicletta.

Dosaggio

Dose iniziale per pazienti naive agli oppioidi.

Orale (usando formulazioni a rilascio immediato):

- **bambini:** inizialmente 30 - 80 mcg/kg per dose (massimo 2 mg per dose) ogni 3-4 ore.

Sottocutanea o endovenosa:

- **bambini:** inizialmente 15 mcg/kg per dose lentamente per 2-3 minuti ogni 3-6 ore.

Continuazione: dopo una dose iniziale come indicato sopra, il dosaggio deve essere regolato al livello di efficacia (senza dose massima), ma l'aumento massimo di dosaggio è del 50% in 24 ore per pazienti non degenti. I medici prescrittori esperti possono aumentare la dose fino al 100% monitorando il paziente.

Interruzione del dosaggio: dopo una terapia di breve durata (7–14 giorni), la dose originale può essere ridotta del 10–20% ogni 8 ore, aumentando gradualmente l'intervallo di tempo. Dopo una terapia a lungo termine, la dose non deve essere ridotta di più del 10-20% a settimana (79,80).

Insufficienza renale: moderata (GFR 10–20 ml/min o creatinina serica 300–700 micromoli/l) e severa (GFR <10 ml/min o creatinina sierica >700 micromoli/l) – ridurre la dose, iniziare con il dosaggio più basso e titolarlo in base alla risposta.

Insufficienza epatica: usare con cautela e ridurre la dose iniziale per tutti i livelli di insufficienza.

Effetti avversi:

- **comuni:** nausea, vomito, stipsi, secchezza delle fauci, sedazione, spasmo biliare, depressione respiratoria, rigidità muscolare, apnea, mioclonie, astenia, vertigini, confusione, disforia, euforia, intontimento, prurito, eruzione cutanea, sonnolenza, sudorazione;
- **non comuni:** ipotensione, ipertensione, bradicardia, tachicardia, palpitazione, edema, ipotensione posturale, miosi, disturbi visivi, crampi addominali, anoressia, parestesia, malessere, agitazione, tremore, debolezza muscolare, allucinazioni, vertigini, cambiamenti di umore, dipendenza, sonnolenza, ansia, disturbi del sonno, cefalea, alterazione del gusto, ritenzione urinaria, laringospasmo, broncospasmo;
- **rari:** depressione circolatoria, arresto cardiaco, arresto respiratorio, shock, ileo paralitico, convulsioni.

Interazioni con altri farmaci:

depressivi del sistema nervoso centrale, etanolo*, inibitori della monoamino ossidasi*, naloxone*, naltrexone*, antagonisti/agonisti parziali degli oppioidi*

* Indica grave.

Note

- L'idromorfone è soggetto a controllo internazionale in base alla Convenzione Unica sugli Stupefacenti, 1961.
- L'idromorfone è un potente oppioide e vi sono significative differenze tra il dosaggio orale ed endovenoso. Usare estrema cautela quando si cambia da una via all'altra.
- La somministrazione con cibo o latte riduce i disturbi gastrointestinali.
- Sono disponibili preparati a rilascio prolungato, tuttavia non sono indicati per uso pediatrico.
- Il naloxone è usato come antidoto in caso di overdose da oppioidi.

Dosi equianalgesciche*Idromorfone-morfina e vice versa*

Secondo i produttori, l'idromorfone orale è 7,5 volte più potente della morfina; tuttavia, nel passaggio da morfina ad idromorfone, viene talvolta suggerito il rapporto 5:1 (ovvero la dose dell'idromorfone deve essere 1/5 della dose di morfina), nel passaggio da idromorfone a morfina deve essere applicato il rapporto 1:4 (ovvero la dose di morfina deve essere 4 volte quella dell'idromorfone).

Da idromorfone parenterale verso idromorfone orale

Nel passaggio da idromorfone parenterale ad orale, le dosi orali hanno *efficacia più che dimezzata* rispetto alle dosi parenterali (possono avere fino a 1/5 di efficacia). Può essere necessario titolare le dosi fino a 5 volte la dose IV.

A4.3 Ibuprofene

Codice ATC: M01AE01

Comprese: 200 mg, 400 mg.

Soluzione Liquida orale: 40 mg/ml.

Indicazioni: dolore persistente lieve.

Controindicazioni: ipersensibilità (inclusa asma, angioedema, orticaria o rinite) all'acido acetil-salicilico o ad altri farmaci non oppioidi, antinfiammatori non steroidei (FANS); ulcera peptica attiva o emorragia gastrointestinale superiore; grave insufficienza renale, insufficienza epatica o cardiaca.

Precauzioni: asma; cardiopatia; deplezione volemica, es. gastroenteriti o disidratazione (maggiore rischio di insufficienza renale); uso concomitante di sostanze che aumentano il rischio di sanguinamento; pregressa ulcera peptica; disturbi di coagulazione; disturbi allergici; insufficienza renale; insufficienza epatica.

Dosaggio

Orale:

- **lattanti oltre i 3 mesi o bambini:** 5–10 mg/kg tre o quattro volte al giorno durante o dopo l'assunzione di cibo; dose massima totale giornaliera 40 mg/kg/giorno suddivisa in 4 dosi.

Insufficienza renale: lieve (GFR 20–50 ml/min o creatinina sierica di circa 150–300 micromoli/l). Usare la dose minima efficace e monitorare la funzionalità renale; possono verificarsi ritenzione di sodio e acqua, e il peggioramento della funzionalità renale, con possibile blocco renale; da moderata (GFR 10–20 ml/min o creatinina sierica 300–700 micromoli/l) a severa (GFR <10 ml/min o creatinina sierica >700 micromoli/l) – non somministrare.

Insufficienza epatica: usare con cautela per il maggior rischio di emorragia gastrointestinale; può causare ritenzione di liquidi; non somministrare con epatopatia grave.

Effetti avversi:

- **comuni:** nausea, diarrea, dispepsia, cefalea, dolori addominali, anoressia, stipsi, stomatite, flatulenza, vertigini, ritenzione di liquidi, aumento della pressione sanguigna, eruzione cutanea, ulcera gastrointestinale e sanguinamento;
- **non comuni:** orticaria, sensibilità alla luce, reazioni anafilattiche, insufficienza renale;
- **rari:** angioedema, broncospasmo, danno epatico, alveolite, eosinofilia polmonare, pancreatite, disturbi visivi, eritema multiforme (sindrome di Stevens-Johnson), necrosi epidermica tossica (sindrome di Lyell), colite, meningite asettica.

Interazioni con altri farmaci:

acido acetilsalicilico e altri FANS*, ciclosporina*, desametasone, digossina, enalapril, fluoxetina*, furosemide, eparina, idrocortisone, levofloxacina*, litio*, metotrexate*, ofloxacina*, penicillamina, fenitoina*, prednisolone, propranololo, ritonavir, spironolattone, warfarin*, zidovudina

* Indica grave.

Note

- Somministrare durante o dopo il pasto.
- Limite di età: > 3 mesi.

A4.4 Metadone

Codice ATC: N07BC02

Iniezione: 10 mg/ml in fiale di diverse dimensioni (come cloridrato).

Compresse: 5 mg, 10 mg, 40 mg (come cloridrato).

Soluzione Liquido orale: 1 mg/ml, 2 mg/ml, 5 mg/ml (come cloridrato).

Soluzione orale concentrata: 10 mg/ml (come cloridrato).

Precauzioni. Vista la natura complessa e la grande variabilità individuale nella farmacocinetica del metadone, il suo uso deve essere iniziato solo da medici esperti. La titolazione deve essere effettuata sotto stretta osservazione del paziente per più giorni.

Indicazioni: dolore persistente da moderato a severo.

Controindicazioni: ipersensibilità agli agonisti oppioidi o ad uno dei componenti della formulazione; depressione respiratoria acuta; asma acuta; ileo paralitico; uso concomitante di inibitori della monoamino ossidasi o uso nei 14 giorni successivi alla loro sospensione; aumento di pressione intracranica e/o trauma cranico, in caso di ventilazione non controllata; coma; uso nelle 24 ore precedenti o successive ad un intervento chirurgico.

Precauzioni: funzione respiratoria alterata; evitare l'iniezione rapida, poiché può accelerare la rigidità della parete toracica e la difficoltà di ventilazione; anamnesi di anomalie di conduzione cardiaca; anamnesi familiare di morte improvvisa (si raccomanda monitoraggio ECG); prolungamento dell'intervallo QT; asma; ipotensione; shock; disturbo ostruttivo o infiammatorio intestinale; malattia del tratto biliare; disturbi convulsivi; ipotiroidismo; insufficienza adrenocorticale; evitare l'interruzione improvvisa dopo trattamento prolungato; diabete mellito; perdita di coscienza; pancreatite acuta; miastenia grave; insufficienza epatica; insufficienza renale; psicosi tossica.

Compiti qualificati: avvertire il paziente o il caregiver sul rischio che comporta lo svolgimento di attività che richiedono attenzione o coordinazione, come andare in bicicletta.

Dosaggio

Dose iniziale per pazienti naive agli oppioidi.

Orale, sottocutanea o endovenosa:

bambini: inizialmente 100–200 mcg /kg ogni 4 ore per le prime 2–3 dosi, poi 100–200 mcg /kg ogni 6–12 ore; inizialmente massimo di 5 mg per dose. Somministrazione metadone IV lentamente per 3-5 minuti.

Continuazione: dopo una dose iniziale come indicato sopra, il dosaggio deve essere regolato al livello di efficacia (senza dose massima), ma l'aumento massimo di dosaggio è del 50% in 24 ore per pazienti non degenti. I medici prescrittori esperti possono aumentare la dose fino al 100% monitorando il paziente. Successivamente potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio del 50% 2–3 giorni dopo che è stata trovata la dose efficace, al fine di prevenire effetti avversi causati da accumulo di metadone. In seguito, l'aumento del dosaggio deve avvenire ad intervalli di una settimana o più e con un aumento massimo del 50% (consultare le Note per informazioni importanti sulla titolazione della dose).

Interruzione del dosaggio: dopo una terapia di breve durata (7–14 giorni), la dose originale può essere ridotta del 10–20% ogni 8 ore, aumentando gradualmente l'intervallo di tempo. Dopo una terapia a lungo termine, la dose non deve essere ridotta di più del 10-20% a settimana (79,80).

Insufficienza renale: grave (GFR <10 ml/min o creatinina sierica >700 micromoli/l): ridurre la dose del 50% e titolare secondo risposta; è improbabile un accumulo significativo in caso di insufficienza renale, poiché l'eliminazione avviene prevalentemente per via epatica.

Insufficienza epatica: non somministrare o ridurre la dose; può provocare il coma.

Effetti avversi:

- **comuni:** nausea, vomito, stipsi, secchezza delle fauci, spasmo biliare, depressione respiratoria, sonnolenza, rigidità muscolare, ipotensione, bradicardia, tachicardia, palpitazione, edema, ipotensione posturale, allucinazioni, vertigini, euforia, disforia, dipendenza, confusione, ritenzione urinaria, spasmo uretrale;
- **non comuni:** irrequietezza, dispnea, ipoventilazione, depersonalizzazione, disartria, amnesia, alterazione della coordinazione, parestesia, malessere, agitazione, tremore, debolezza muscolare, ipertensione, vertigini, prurito, broncospasmo, dismenorrea, secchezza degli occhi, iperprolattinemia;
- **rari:** prolungamento dell'intervallo QT, torsione di punta, ipotermia, depressione circolatoria, arresto cardiaco, singhiozzo, aritmia, ileo paralitico, emottisi, psicosi, convulsioni, shock, asistolia, febbre, atassia, fascicolazione muscolare, aumento della pressione intracranica.

Interazioni con altri farmaci:

abacavir, amiodarone, atomoxetina, carbamazepina, depressivi del sistema nervoso centrale, efavirenz, fluvoxamina, fosamprenavir, inibitori della monoamino ossidasi*, farmaci che prolungano l'intervallo QT, naloxone*, naltrexone*, nelfinavir, nevirapina, antagonisti/agonisti parziali degli oppioidi, fenobarbitale, fenitoina, chinina, rifampicina, ritonavir, voriconazolo, zidovudina.

* Indica grave.

Note

- Il metadone è soggetto a controllo internazionale in base alla Convenzione Unica sugli Stupefacenti, 1961.
- Il dosaggio deve essere titolato clinicamente sotto stretta osservazione del paziente. Visto l'elevato volume di distribuzione, sono necessarie dosi più alte per i primi giorni, quando vengono saturati i tessuti corporei; una volta completata la saturazione, saranno sufficienti dosi più basse giornaliere. Se si continua con la dose giornaliera iniziale, è possibile che entro pochi giorni si abbia sedazione e depressione respiratoria, e anche morte.
- Somministrare con succo o acqua.
- Le compresse dispersibili devono essere completamente disciolte prima della somministrazione.
- Il metadone ha un'emivita lunga e variabile, e un'interazione potenzialmente letale con altri farmaci.
- Occorre avere particolare cautela con il metadone per evitare la tossicità, perché il tempo per raggiungere una concentrazione stazionaria dopo un cambiamento di dosaggio può richiedere fino a 12 giorni.
- È richiesta particolare attenzione all'inizio del trattamento, durante la conversione da un oppioide a un altro e durante la titolazione della dose.
- Possono verificarsi il prolungamento dell'intervallo QT o la torsione di punta (specialmente a dosi elevate).
- Usare con cautela, poiché l'effetto del metadone sulla respirazione dura più a lungo degli effetti analgesici.
- Il naloxone è usato come antidoto in caso di overdose da oppioidi.
- Poiché il metadone ha un'emivita lunga, può essere necessaria l'infusione di naloxone per trattare l'overdose da oppioidi.

Dosi equianalgesciche

Il rapporto di conversione della dose da altri oppioidi non è statico, ma dipende dalla precedente esposizione agli oppioidi ed è altamente variabile.

Le tabelle pubblicate con le dosi equianalgesciche di oppioidi, determinate su individui sani tolleranti ai non oppioidi, indicano che il metadone è 1–2 volte più potente della morfina negli studi a dose singola, ma in individui con trattamenti di lunga durata (e dose elevata) di morfina, il metadone risulta essere quasi 10 volte più potente della morfina; può essere 30 volte più potente e occasionalmente anche di più. Il rapporto di potenza tende ad aumentare con l'aumentare della dose di morfina. Quando si prende in considerazione il metadone, occorre valutare la potenziale difficoltà di un successivo passaggio dal metadone ad un altro oppioide.

Dovrebbero essere valutati dapprima altri oppioidi se l'abbandono della morfina viene effettuato per gli effetti inaccettabili o l'analgesia inadeguata. Si consiglia di consultare un centro per la terapia del dolore o per le cure palliative.

A4.5 Morfina

Codice ATC: N02AA01

Soluzione orale liquida: 2 mg (come cloridrato o solfato)/ml.

Comprese: 10 mg (come solfato).

Comprese (a rilascio prolungato): 10 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg (come solfato).

Granuli: (a rilascio prolungato, da mescolare con acqua): 20 mg, 30 mg, 60 mg, 100 mg, 200 mg (morfina solfato).

Iniezioni: 10 mg (come cloridrato o solfato) in fiala da 1 ml.

Indicazioni: dolore persistente da moderato a severo.

Controindicazioni: ipersensibilità agli agonisti oppioidi o ad uno dei componenti della formulazione; depressione respiratoria acuta; asma acuta; ileo paralitico; uso concomitante di inibitori della monoamino ossidasi o uso nei 14 giorni successivi alla loro sospensione; aumento di pressione intracranica e/o trauma cranico, in caso di ventilazione non controllata; coma; uso nelle 24 ore precedenti o successive ad un intervento chirurgico.

Precauzioni: funzione respiratoria alterata; evitare l'iniezione rapida, poiché può precipitare la rigidità della parete toracica e la difficoltà di ventilazione; bradicardia; asma; ipotensione; shock; disturbi infiammatori intestinali o occlusione; malattia del tratto biliare; disturbi convulsivi; ipotiroidismo; insufficienza adrenocorticale; evitare l'interruzione improvvisa dopo trattamento prolungato; diabete mellito; alterazione della coscienza; pancreatite acuta; miastenia grave; insufficienza epatica; insufficienza renale; psicosi tossica.

Compiti qualificati: avvertire il paziente o il carer sul rischio che comporta lo svolgimento di attività che richiedono attenzione o coordinazione, come andare in bicicletta.

Dosaggio

Dose iniziale per pazienti naive agli oppioidi.

Orale (formulazione a rilascio immediato):

- **lattanti:** 1-12 mesi: 80-200 mcg/kg ogni 4 ore;
- **bambini 1-2 anni:** 200-400 mcg/kg ogni 4 ore;
- **bambini 2-12 anni:** 200-500 mcg/kg ogni 4 ore; dose massima iniziale orale 5 mg.

Orale (formulazione a rilascio prolungato):

- **bambini 1-12 anni:** 200-800 mcg/kg ogni 12 ore;

Iniezione sottocutanea:

- **neonati:** 25-50 mcg/kg ogni 6 ore;
- **lattanti 1-6 mesi:** 100 mcg/kg ogni 6 ore;
- **lattanti o bambini 6 mesi - 2 anni:** 100 mcg/kg ogni 4 ore;
- **bambini 2-12 anni:** 100-200 mcg/kg ogni 4 ore; dose massima iniziale 2,5 mg.

Iniezione IV per almeno 5 minuti:

- **neonati:** 25-50 mcg/kg ogni 6 ore;
- **lattanti 1-6 mesi:** 100 mcg/kg ogni 6 ore;
- **lattanti o bambini 6 mesi - 12 anni:** 100 mcg/kg ogni 4 ore; dose massima iniziale 2,5 mg.

Iniezione IV e infusione:

- **neonati:** inizialmente con iniezione endovenosa per almeno 5 minuti 25-50 mcg/kg, seguita da infusione endovenosa continua 5-10 mcg/kg/ora;
- **lattanti 1-6 mesi:** inizialmente con iniezione endovenosa per almeno 5 minuti 100 mcg/kg, seguita da infusione endovenosa continua 10-30 mcg/kg/ora;
- **lattanti o bambini 6 mesi-12 anni:** inizialmente con iniezione endovenosa per almeno 5 minuti 100-200 mcg/kg, seguita da infusione endovenosa continua 20-30 mcg/kg/ora.

Infusione SC continua:

- **lattanti 1-3 mesi:** 10 mcg/kg/ora;
- **lattanti o bambini 3 mesi-12 anni:** 20 mcg/kg/ora.

Continuazione: dopo una dose iniziale come indicato sopra, il dosaggio deve essere regolato al livello di efficacia (senza dose massima), ma l'aumento massimo di dosaggio è del 50% in 24 ore per pazienti non degenti. I medici prescrittori esperti possono aumentare la dose fino al 100% monitorando strettamente il paziente.

Dose per dolore episodico intenso (“breakthrough pain”)

Orale (formulazioni a rilascio immediato), iniezione IV o sottocutanea:

- può essere somministrata morfina aggiuntiva con la frequenza necessaria, con un massimo del 5–10% della dose di morfina di base giornaliera e regolare; se sono necessarie dosi ripetute, regolare il dosaggio della morfina di base secondo la quantità di morfina richiesta per il dolore episodico intenso con un aumento massimo del 50% nelle 24 ore.

Interruzione del dosaggio: dopo una terapia di breve durata (7–14 giorni), la dose originale può essere ridotta del 10–20% ogni 8 ore, aumentando gradualmente l’intervallo di tempo. Dopo una terapia a lungo termine, la dose non deve essere ridotta di più del 10-20% a settimana (79,80).

Insufficienza renale: da lieve (GRF 20–50 ml/min o creatinina serica circa 150–300 micromoli/l) a moderata (GFR 10–20 ml/min o creatinina serica 300–700 micromol/l), ridurre la dose del 25%; grave (GFR <10 ml/min o creatinina serica >700 micromoli/l), ridurre la dose del 50% o valutare il passaggio ad un analgesico oppioide alternativo con minore eliminazione renale, come il metadone e il fentanyl; effetto aumentato e prolungato; aumentata neurotossicità.

Insufficienza epatica: non somministrare o ridurre la dose, può provocare il coma.

Effetti avversi:

- **comuni:** nausea, vomito, stipsi, intontimento, sonnolenza, vertigini, sedazione, sudorazione, disforia, euforia, secchezza delle fauci, anoressia, spasmo del tratto urinario e biliare, prurito, eruzione cutanea, palpitazione, bradicardia, ipotensione posturale, miosi;
- **non comuni:** depressione respiratoria (dipendente dalla dose), tachicardia, palpitazioni;
- **rari:** sindrome da inappropriata secrezione di ormone antidiuretico (SIADH), anafilassi.

Interazioni con altri farmaci*:

amitriptilina, clorpromazina, ciprofloxacina, diazepam, aloperidolo, naloxone*, , naltrexone*, metoclopramide, antagonisti/agonisti parziali degli oppioidi*, ritonavir*

* Indica grave.

Note

- La morfina è soggetta a controllo internazionale in base alla Convenzione Unica sugli stupefacenti, 1961.
- I preparati a base di morfina a rilascio prolungato non devono essere spezzati o masticati; il bambino deve essere in grado di deglutire la compressa intera; in alternativa si possono usare i granuli a rilascio prolungato.
- Le iniezioni sottocutanee non sono adatte a pazienti edematosi.

- Per l'infusione endovenosa continua, diluire con glucosio 5% o 10% o con cloruro di sodio 0,9%.
- Le compresse ad alta potenza e a rilascio prolungato e le capsule devono essere usate solo in pazienti tolleranti agli oppioidi. La somministrazione di questi forti oppioidi a pazienti tolleranti ai non oppioidi può causare depressione respiratoria fatale.
- Il naloxone è usato come antidoto in caso di overdose da oppioidi.

A4.6 Naloxone

Codice ATC: V03AB15

Iniezioni: 400 mcg/ml (cloridrato) in fiala da 1 ml.

Indicazioni: overdose da oppioidi.

Controindicazioni: non sono note controindicazioni all'uso di naloxone per il trattamento della tossicità da oppioide.

Precauzioni: si raccomanda un dosaggio attento per evitare una grave sindrome da astinenza dopo la somministrazione prolungata di oppioidi e nei bambini tolleranti agli oppioidi; malattie cardiovascolari; pazienti nel postoperatorio (può contrastare l'anestesia e aumentare la pressione sanguigna).

Dosaggio

Dose in pazienti tolleranti agli oppioidi.

Iniezioni IV:

- **neonati, lattanti o bambini:** 1 mcg/kg titolato nel tempo, ad esempio ogni 3 minuti, finché il bambino respira spontaneamente e mantiene un'ossigenazione adeguata; successivamente può essere necessaria un'infusione a basso dosaggio per mantenere respirazione e livello di coscienza adeguati fino a quando l'effetto dell'overdose è risolto; si raccomanda un stretto monitoraggio.

Dose in pazienti naive agli oppioidi.

Iniezione IV:

- **neonati, lattanti o bambini:** 10 mcg/kg; in assenza di risposta, somministrare dose successiva da 100 mcg/kg (dosi di rianimazione); rivedere la diagnosi se la funzione respiratoria non è adeguata; se la funzione respiratoria peggiora possono essere necessarie ulteriori dosi.

Infusione IV continua usando una pompa ad infusione:

- **neonati, lattanti o bambini:** 5–20 mcg/kg/ora, da regolare in base alla risposta.

Insufficienza renale: l'escrezione di taluni oppioidi e/o dei loro metaboliti attivi (codeina, dextropropoxifene, diidrocodeina, morfina, petidina, ossicodone) è ritardata in caso di insufficienza, pertanto questi oppioidi si accumulano; per contrastare gli effetti dell'oppioide può essere necessario il trattamento esteso con infusione di naloxone.

Insufficienza epatica: non è necessario regolare la dose.

Effetti avversi:

- **comuni:** nausea, vomito, sudorazione;
- **non comuni:** tachicardia, aritmia ventricolare;
- **rari:** arresto cardiaco.

Interazioni con altri farmaci: laddove si raccomanda di evitare l'uso concomitante, le interazioni non sono note.

Note

- Il naloxone cloridrato può essere somministrato alla stessa dose sia per via intravenosa che per via sottocutanea, ma solo se la via endovenosa non è fattibile (inizio dell'azione più lento).
- Per l'infusione endovenosa continua, diluire con una concentrazione di 4 mcg/ml con glucosio 5% o con cloruro di sodio 0,9%.
- Per il bolo endovenoso, somministrare per 30 secondi come preparato non diluito.
- La dose endovenosa può essere ripetuta ogni 2–3 minuti fino a risposta.
- Dopo la risposta iniziale, può essere necessario ripetere la dose endovenosa ogni 20–60 minuti a causa della breve durata di azione.
- Non somministrare naloxone a neonati o madri che hanno assunto metadone o eroina.

A4.7 Ossicodone

Codice ATC: N02AA05

Compresse: 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg (come cloridrato).

Compresse (a rilascio prolungato): 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 30 mg, 40 mg, 60 mg, 80 mg, 160 mg (come cloridrato).

Capsule: 5 mg, 10 mg, 20 mg (come cloridrato).

Soluzione Liquida orale: 1 mg/ml (come cloridrato).

Soluzione Liquida concentrato: 10 mg/ml, 20 mg/ml (come cloridrato).

Indicazioni: dolore persistente da moderato a severo.

Controindicazioni: ipersensibilità agli agonisti oppioidi o a qualsiasi componente della formulazione; depressione respiratoria acuta; asma acuta; ileo paralitico; uso concomitante di inibitori della monoamino ossidasi o uso nei 14 giorni successivi alla loro sospensione; aumento di pressione intracranica e/o trauma cranico, in caso di ventilazione non controllata; coma; uso nelle 24 ore precedenti o successive ad un intervento chirurgico.

Precauzioni: funzione respiratoria alterata; evitare l'iniezione rapida, poiché può accelerare la rigidità della parete toracica e la difficoltà di ventilazione; bradicardia; asma; ipotensione; shock; disturbi infiammatori intestinali o occlusione; malattia del tratto biliare; disturbi convulsivi; ipotiroidismo; insufficienza adrenocorticale; evitare l'interruzione improvvisa dopo trattamento prolungato; diabete mellito; coscienza alterata; pancreatite acuta; miastenia grave; insufficienza epatica; insufficienza renale; psicosi tossica.

Compiti qualificati: avvertire il paziente o il caregiver sul rischio che comporta lo svolgimento di attività che richiedono attenzione o coordinazione, come andare in bicicletta.

Dosaggio

Dose iniziale per pazienti naive agli oppioidi.

Orale (formulazione a rilascio immediato):

- **lattanti 1-12 mesi:** 50-125 mcg/kg ogni 4 ore;
- **bambini 1-12 anni:** 125-200 mcg/kg ogni 4 ore, max 5 mg.

Orale (formulazione a rilascio prolungato):

- **bambini al di sopra degli 8 anni:** 5 mg ogni 12 ore.

Continuazione: dopo una dose iniziale come indicato sopra, il dosaggio deve essere regolato al livello di efficacia (senza dose massima), ma l'aumento massimo di dosaggio è del 50% in 24 ore per pazienti non degenti. I medici prescrittori esperti possono aumentare la dose fino al 100% monitorando attentamente il paziente.

Dose per dolore episodico intenso ("breakthrough pain")

Orale (usando preparati a rilascio immediato):

- **lattanti o bambini:** può essere somministrato ossicodone aggiuntivo con la frequenza necessaria, con un massimo del 5–10% della dose di base giornaliera e regolare; se sono necessarie dosi ripetute per il dolore episodico intenso, regolare il dosaggio dell'ossicodone basale secondo l'ammontare richiesto per il dolore episodico intenso con un aumento massimo del 50% nelle 24 ore.

Interruzione del dosaggio: nella terapia di breve durata (7–14 giorni), la dose originale può essere ridotta del 10–20% ogni 8 ore, aumentando gradualmente l'intervallo di tempo. Nel caso di una terapia a lungo termine, la dose non deve essere ridotta di più del 10-20% a settimana (79, 80).

Insufficienza renale: lieve (GFR 20-50 ml/min o creatinina sierica 150-300 micromoli/l) a grave (GFR <10 ml/min o creatinina sierica >700 micromoli/l), può essere necessario ridurre la dose; iniziare con il dosaggio più basso e titolando in base alla risposta.

Insufficienza epatica: moderata e grave, ridurre la dose del 50% o non somministrare.

Effetti avversi:

- **comuni:** nausea, vomito, stipsi, diarrea, secchezza delle fauci, sedazione, spasmo biliare, dolore addominale, anoressia, dispepsia, prurito, sonnolenza, vertigini;
- **meno comuni:** rigidità muscolare, ipotensione, depressione respiratoria, broncospasmo, dispnea, ridotto riflesso della tosse, astenia, ansia, brividi, fascicolazione muscolare, ipotensione posturale, allucinazioni, vertigini, euforia, disforia, vertigini, confusione;
- **non comuni:** bradicardia, tachicardia, palpitazione, edema, cambiamenti di umore, dipendenza, sonnolenza, disturbi del sonno, cefalea, miosi, disturbi visivi, sudorazione, vampate di calore, eruzione cutanea, orticaria, irrequietezza, difficoltà di minzione, ritenzione urinaria, spasmo uretrale, gastrite, flatulenza, disfagia, alterazione del gusto, eruttazioni, singhiozzo, vasodilatazione, tachicardia sopraventricolare, sincope, amnesia, ipoestesia, febbre, amenorrea, ipotonia, parestesia, disorientamento, malessere, agitazione, difficoltà di parola, tremore, secchezza epidermica;
- **rari:** aumento della pressione intracranica, depressione circolatoria, arresto cardiaco, arresto respiratorio, shock, ileo paralitico, convulsioni.

Interazioni con altri farmaci:

depressivi del sistema nervoso centrale, inibitori della monoamino ossidasi*, naloxone*, naltrexone*, antagonisti/agonisti parziali degli oppioidi*

* Indica grave.

Note

- L'ossicodone è soggetto a controllo internazionale in base alla Convenzione Unica sugli stupefacenti, 1961.
- I preparati a base di ossicodone a rilascio prolungato non devono essere spezzati o masticati; il bambino deve essere in grado di deglutire la compressa intera.
- Somministrare con cibo per ridurre i disturbi gastrointestinali.
- L'ossicodone è parzialmente metabolizzato in metabolita attivo, l'ossimorfone, tramite la via CYP2D6; i metabolizzatori lenti o ultrarapidi possono sperimentare una riduzione o un aumento dell'analgesia ed effetti collaterali dipendenti dalla dose.
- Le compresse ad alta potenza a rilascio prolungato devono essere usate solo in pazienti tolleranti agli oppioidi. La somministrazione di queste forti oppioidi a pazienti tolleranti ai non oppioidi può causare depressione respiratoria fatale.
- Il naloxone è usato come antidoto in caso di overdose da oppioidi.

Dosi equianalgesiche

In caso di conversione da morfina orale a ossicodone orale, usare un rapporto di conversione della dose iniziale di 1,5:1 (ad es: sostituire 15 mg di morfina con 10 mg di ossicodone). In seguito titolare la dose per ottimizzare l'analgesia.

A4.8 Paracetamolo

Codice ATC: N02BE01

Soluzione Liquida orale: 25 mg/ml.

Supposte: 100 mg.

Compresse: 100–500 mg.

chiamato anche acetaminofene.

Indicazioni: dolore lieve.

Precauzioni: insufficienza epatica, insufficienza renale, overdose.

Dosaggio

Orale o rettale:

- **neonati:** 10 mg/kg ogni 6–8 ore secondo necessità; non superare la dose massima è di 4 dosi in 24 ore;
- **lattanti o bambini:** 15 mg/kg, fino ad 1 g, ogni 4–6 ore secondo necessità; non superare la dose massima è 4 dosi, o 4 g, nelle 24 ore.

Insufficienza epatica: tossicità dipendente dalla dose; non superare la dose giornaliera raccomandata.

Effetti avversi:

- **rari:** eruzione cutanea, prurito, orticaria, ipersensibilità, reazioni anafilattiche, neutropenia, trombocitopenia, pancitopenia;
Può verificarsi epatotossicità (e, meno frequentemente, danni renali) in caso di overdose da paracetamolo e anche a dosi standard in bambini con le condizioni descritte sopra.

Interazioni con altri farmaci:

carbamazepina, metoclopramide, fenitoina, fenobarbitale, warfarin

Note

- Ai lattanti al di sotto dei 3 mesi non deve essere somministrato paracetamolo se non diversamente consigliato dal dottore.
- Agitare bene la sospensione prima dell'uso e utilizzare lo strumento di misurazione in dotazione con la formulazione.
- I bambini sono a maggior rischio di danno epatico da overdose di paracetamolo se malnutriti, obesi, affetti da malattia febbrile, in corso di trattamento prolungato, se hanno una scarsa nutrizione e idratazione o assumono farmaci induttori degli enzimi epatici.
- In caso di overdose, l'antidoto usato è l'acetilcisteina.

Formule per la soluzione per via orale di morfina

In molti Paesi la soluzione per via orale di morfina è utilizzata come preparato di morfina per via orale standard al posto di compresse o granuli. La composizione di una soluzione per via orale da parte della farmacia con polvere di morfina solfato o morfina cloridrato consente un notevole risparmio rispetto ai preparati industriali. Spesso permette una migliore copertura di tutti i pazienti che necessitano di un trattamento del dolore con morfina.

Tuttavia, quando si seleziona una formula per la soluzione di morfina per via orale, occorre considerare la stabilità microbiologica e fisio-chimica. La conservazione è particolarmente importante. Numerose formule usano modalità di conservazione carcinogeniche o inefficaci, come il bronopol (2-bromo-2-nitropropano-1.3-diolo) o il cloroformio.

L'OMS raccomanda solo l'uso di formule con ingredienti sicuri, una conservazione efficace e una stabilità microbiologica e fisio-chimica definita. Un esempio di tali formule è rappresentato dalla Soluzione per via orale di morfina cloridrato del Formulario dei farmacisti olandesi (FNA), di cui presentiamo la versione modificata. (Questa formula non è inclusa nel documento delle linee guida e non deve essere considerata parte di esso.)

SOLUZIONE PER VIA ORALE DI MORFINA CLORIDRATO FNA (MODIFICATA)

1 mg/ml
5 mg/ml
20 mg/ml

Con il permesso della Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP)

Dichiarazione

Principio attivo: 1 mg; 5 mg; 20 mg morfina cloridrato per ml

Formulazione: soluzione per via orale

Eccipienti: acido citrico monoidrato, disodio edetato, metil-paraidrossibenzoato, propilene glicolico, acqua depurata

Formula

Dosaggio: 1 mg/ml

Morfina cloridrato	100 mg
Acido citrico monoidrato	40 mg
Disodio edetato	100 mg
Metil-paraidrossibenzoato soluzione 150 mg/ml FNA ¹	1,06 g
Acqua depurata	Aggiungere una quantità sufficiente per fare 100 ml

¹ Per formula e preparazione di metil-paraidrossibenzoato soluzione 150 mg/ml FNA, vedere sotto

Dosaggio: 5 mg/ml

Morfina cloridrato	500 mg
Acido citrico monoidrato	40 mg
Disodio edetato	100 mg
Metil-paraidrossibenzoato soluzione 150 mg/ml FNA	1,06 g
Acqua depurata	Aggiungere una quantità sufficiente per fare 100 ml

Dosaggio: 20 mg/ml

Morfina cloridrato	2 g
Acido citrico monoidrato	40 mg
Disodio edetato	100 mg
Metil-paraidrossibenzoato soluzione 150 mg/ml FNA	1,06 g
Acqua depurata	Aggiungere una quantità sufficiente per fare 100 ml

Preparazione

- Sciogliere la morfina cloridrato in circa 75 ml di acqua depurata.
- Sciogliere, in questa soluzione, l'acido citrico monoidrato e il disodio edetato.
- Aggiungere e mescolare la soluzione metil-paraidrossibenzoato 150 mg/ml.

Per una maggiore precisione, le quantità > 2 ml di soluzione sono pesate in un bicchiere dosatore o cilindrico, preferibilmente di plastica o di metallo (soluzione 1 ml 150 mg/ml = 1,06 grammi). Svuotare completamente il bicchiere dosatore o cilindrico mescolando bene.

Le quantità < 2 ml sono misurate con una siringa più piccola possibile (il volume della siringa non deve essere più di 2 volte il volume da misurare). Aggiungere la soluzione di metil-paraidrossibenzoato 150 mg/ml mescolando.

Per quantità di liquido superiore a 500 ml, è preferibile aggiungere la soluzione di metil-paraidrossibenzoato gradualmente continuando a mescolare.

- Aggiungere una quantità sufficiente di acqua depurata fino ad un volume di 100 ml e mescolare.

Confezione

Flacone in vetro ambrato per proteggere il contenuto dalla luce.

Conservazione

Conservare in flacone da stoccaggio o in flacone di dosaggio per pazienti: conservare a temperatura non superiore a 25°C; non conservare in frigorifero o in freezer; ha una scadenza di 6 mesi.

Requisiti qualitativi

Identità: come indicato nella sezione "Dichiarazione" sopra.

Contenuto morfina cloridrato.3H₂O: 90–110% della quantità dichiarata, calcolata come sostanza pura.

pH: 2.5–3.5.

Aspetto: soluzione chiara e per lo più priva di particelle visibili.

Purezza microbiologica: vedere Farmacopea Europea capitolo 5.1.4.

COMMENTO

Formula

I tre diversi dosaggi consentono dosaggi individuali e, se necessario, dosaggi molto elevati. Per motivi di stabilità, il pH è regolato a pH 2.5–3.5 [3]. Questo è ottenuto aggiungendo acido citrico. Per proteggere da ulteriore ossidazione, è stato aggiunto disodio edetato. Tale aggiunta è adottata dalla formula Viskose Morphinhydrochloridlösung NRF [4].

Si raccomanda di conservare a temperatura ambiente, poiché non è stato verificato se la morfina cristallizza a temperature più basse.

La soluzione è conservata con metil-paraidrossibenzoato, che è efficace ad un pH di 2.5–3.5.

Il metil-paraidrossibenzoato è aggiunto alla preparazione come soluzione concentrata (150 mg/ml in propilene glicolico). La scelta di una soluzione concentrata è principalmente dettata da ragioni di sicurezza di chi la prepara (vedere sotto); la potenziale tossicità del propilene glicolico è stata presa in considerazione.

Il sapore può essere corretto, se si desidera, con l'aggiunta di aromatizzanti, ad esempio essenza di vaniglia-cocco (2 gocce per 100 ml) e 24 g di soluzione di sciroppo di saccarosio 63% m/m. La quantità di soluzione concentrata di metil-paraidrossibenzoato 150 mg/ml deve essere ridotta proporzionalmente, se lo sciroppo di saccarosio è conservato con metil-paraidrossibenzoato, per ottenere una concentrazione finale di metil-paraidrossibenzoato di 1,5 mg/ml nella soluzione per via orale di morfina risultante.

Razionale per la scelta dell'uso del metil-paraidrossibenzoato come soluzione

L'utilizzo di metil-paraidrossibenzoato come sostanza presuppone che venga disciolto in acqua bollente. La dissoluzione in acqua bollente favorisce la purezza microbiologica dell'acqua, ma è meno consigliabile per il rischio di ritardo di bollitura e rottura imprevista degli utensili in vetro. È pertanto preferibile l'aggiunta di soluzione concentrata. Il metodo con dissoluzione di metil-paraidrossibenzoato in acqua bollente può anche essere utilizzato quando l'acqua usata per la soluzione di morfina non è del tutto microbiologicamente sicura e deve, quindi, essere comunque portata ad ebollizione.

Conservazione

La morfina cloridrato si decompone in soluzione acquosa, per ossidazione, a pseudomorfina e morfina-N-ossido [3]. Il test sulla stabilità della soluzione di morfina cloridrato da 35 mg/ml conservata in flaconi riempiti completamente per 24 mesi a temperatura ambiente non ha dimostrato alcun calo di contenuto. Tuttavia, si verifica uno scolorimento della soluzione prima che il contenuto di morfina cloridrato scenda al di sotto del limite del 90%. Il livello di scolorimento dopo una conservazione per 12 mesi non è significativo quando si decanta; il colore corrisponde allo standard BY3 [5].

La decomposizione per azione dell'ossigeno (ossidazione) può essere accelerata con concentrazioni più basse di morfina e in flaconi riempiti solo parzialmente. Quest'ultimo caso si verifica nei flaconi in uso ai pazienti. Tuttavia questa formulazione non è soggetta ad ossidazione accelerata, in considerazione dall'assenza di scolorimento apprezzabile dopo 8 settimane. Ciononostante, la durata di tutti i dosaggi di questa preparazione è limitata a 6 mesi, secondo la letteratura [3] e in anticipo rispetto al test di stabilità.

Sicurezza del propilene glicolico

Quando si usa la soluzione concentrata di metil-paraidrossibenzoato 150 mg/ml come indicato, le soluzioni orali contengono l'1% di propilene glicolico. Questa concentrazione è particolarmente rilevante quando si usa la soluzione per bambini nel trattamento prolungato. Per l'uso di breve durata (non oltre le 2 settimane), l'assunzione massima consentita di propilene glicolico nei bambini è di 200 mg/kg al giorno. Segni di effetti dannosi del propilene glicolico sono descritti dopo l'uso di 100 mg/kg/die per bambini al di sopra dei 13 mesi [6, 7]. Il propilene glicolico può essere utilizzato fino a 25 mg/kg/die in accordo con le disposizioni della United States Food and Drug Administration. Sebbene la Dutch Medicines Evaluation Board CBG (CBG-MEB) sostenga che il calcolo su cui è basato non si applica al propilene glicolico; la CBG-MED non fornisce alcuna indicazioni circa la dose giornaliera massima consentita per uso prolungato. Ad esempio, se si applica il limite di 25 mg/kg, si ha un dosaggio massimo di 125 mg (pari a 12,5 ml di soluzione) in lattanti di 5 kg.

In casi eccezionali, in cui viene superato il limite di 25 mg/kg (ad es. neonati con peso corporeo molto inferiore ai 5 kg e nell'uso a lungo termine di preparati multipli conservati con soluzione concentrata di metil-paraidrossibenzoato), si raccomanda di omettere il conservante e limitare la durata del preparato a due settimane conservandolo in frigorifero.

SOLUZIONE CONCENTRATA DI METIL-PARAIROSSIBENZOATO DA 150 MG/ML FNA

Dichiarazione

Eccipienti: metil-paraidrossibenzoato, propilene glicolico

Formula

Metil-paraidrossibenzoato	15 g	
Propilene glicolico	91 g	
Pari a	106 g	(= 100 ml)

Preparazione

Sciogliere il metil-paraidrossibenzoato nel propilene glicolico mentre lo si scalda leggermente.

Confezione

Flacone

Conservazione

Flacone.

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C; non conservare in frigorifero o in congelatore.

Data di scadenza (per uso in preparati): 24 mesi dopo la preparazione.

Requisiti qualitativi

Identità: come indicato nella sezione “Dichiarazione” sopra.

Contenuto metil-paraidrossibenzoato: 95-105% della quantità dichiarata, calcolata come sostanza pura.

Aspetto: soluzione chiara, incolore e quasi priva di particelle visibili.

Purezza microbiologica: vedere Farmacopea Europea capitolo 5.1.4.

Riassunto dei principi e delle raccomandazioni

Principi

Una gestione ottimale del trattamento del dolore può richiedere un approccio globale che comprende una combinazione di analgesici oppioidi e non oppioidi, adiuvanti e strategie non farmacologiche. L'approccio globale è possibile anche in condizioni di risorse limitate.

L'uso corretto di farmaci analgesici dà sollievo alla maggior parte dei bambini con dolore persistente dovuto a patologie croniche gravi e si basa sui seguenti concetti chiave:

- utilizzo della strategia a due step
- dosaggio ad intervalli regolari (“by the clock”)
- utilizzo di vie adeguate di somministrazione (“by the mouth”)
- adattamento del trattamento al singolo bambino (“by the individual”).

Raccomandazioni cliniche

1. Si raccomanda di utilizzare un trattamento analgesico a due step a seconda del livello di intensità del dolore nel bambino.
2. Il paracetamolo e l'ibuprofene sono i farmaci di scelta nel primo step (dolore lieve).
3. Sia il paracetamolo che l'ibuprofene devono essere resi disponibili per il primo step di trattamento.
4. Per il sollievo dal dolore da moderato a severo nei bambini con patologie croniche gravi è raccomandato l'uso di analgesici oppioidi forti.
5. La morfina è raccomandata come oppioide forte di prima linea per il trattamento del dolore persistente da moderato a severo nei bambini con patologie croniche gravi.
6. Vi sono prove insufficienti per raccomandare oppioidi alternativi da preferire alla morfina come oppioide di prima scelta.
7. La selezione di analgesici oppioidi alternativi alla morfina deve essere guidata da considerazioni relative a sicurezza, disponibilità, costo e sostenibilità, e deve includere i fattori legati al paziente.
8. Si raccomanda vivamente che le formulazioni di morfina per via orale a rilascio immediato siano disponibili per il trattamento del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi.
9. Si raccomanda inoltre che siano disponibili forme di dosaggio a rilascio prolungato adatte ai bambini, se economicamente accessibili.
10. Il cambiamento di oppioidi e/o di via di somministrazione nei bambini è vivamente raccomandato in presenza di effetto analgesico inadeguato con effetti collaterali intollerabili.
11. Se possibile, i medici devono avere a disposizione oppioidi e/o forme di dosaggio alternativi alla morfina per via orale, oltre alla morfina stessa.
12. La rotazione di oppioidi di routine non è raccomandata.
13. La via raccomandata per la somministrazione di oppioidi è quella per via orale.
14. La scelta di vie di somministrazione alternative quando la via orale non è disponibile deve basarsi sul giudizio clinico, sulla disponibilità, sulla fattibilità e sulla preferenza del paziente.
15. La via di somministrazione intramuscolare deve essere evitata nei bambini.

16. È necessario fare un'attenta distinzione tra episodi di dolore da fine dose, dolore incidente legato a movimento o a procedure e dolore episodico intenso.
17. Si raccomanda vivamente che i bambini con dolore persistente ricevano regolarmente farmaci per controllare il dolore e anche farmaci appropriati per il dolore episodico intenso.

Le evidenze per raccomandare uno specifico oppioide o una specifica via di somministrazione per il dolore episodico intenso nei bambini sono insufficienti. Vi è la necessità di fare una scelta adeguata di modalità del trattamento basata su giudizio clinico, disponibilità, considerazioni farmacologiche e fattori legati al paziente.

18. L'uso di corticosteroidi come farmaci adiuvanti **non** è raccomandato nel trattamento del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi.
19. L'uso di bisfosfonati come farmaci adiuvanti **non** è raccomandato nel trattamento del dolore osseo nei bambini.

Attualmente non è possibile formulare raccomandazioni:

a favore o contro l'uso di antidepressivi triciclici (TCAs) e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRIs) come farmaci adiuvanti nel trattamento del dolore neuropatico nei bambini.

- a favore di anticonvulsivanti come adiuvanti nel trattamento del dolore neuropatico nei bambini.

- relative ai rischi e benefici della ketamina come adiuvante degli oppioidi per il dolore neuropatico nei bambini.

- relative ai rischi e benefici dell'uso sistemico di anestetici locali per il dolore neuropatico persistente nei bambini.

- a favore dell'uso di benzodiazepine e/o baclofen come adiuvanti nel trattamento del dolore nei bambini con spasmo muscolare e spasticità.

Raccomandazioni relative al sistema sanitario

20. Si incoraggia l'istruzione dei professionisti sanitari nella gestione standardizzata del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi e nella gestione dei farmaci necessari, ivi compresi gli analgesici oppioidi.
21. Ai professionisti sanitari sarà consentito utilizzare gli oppioidi nell'ambito della pratica o del ruolo professionale sulla base della licenza professionale generale, senza ulteriori requisiti.
22. Inoltre, a seconda della situazione, i Paesi possono considerare di permettere ad altre professioni di diagnosticare, prescrivere, somministrare e/o distribuire oppioidi per ragioni di flessibilità, efficienza, aumentata copertura dei servizi e/o migliorata qualità di cura.
23. Le condizioni per la concessione di tale permesso devono basarsi sulla dimostrazione di competenza, formazione sufficiente e responsabilità personale per la prestazione professionale.

Ringraziamenti

Le persone e le istituzioni che seguono hanno contribuito alla realizzazione di questo opuscolo: Huda Abu-Saad Huijjer, John J. Collins, Stephanie Dowden, Shaffiq Essajee, G. Allen Finley, Andrew L. Gray, Cleotilde H. How, Lulu Muhe, Adri Nieuwhof, Paprika Design, Vladimir Poznyak, Willem Scholten, Dorothy van Schooneveld, Cecilia Sepulveda Bermedo, Brittany Wegener, Chantal Wood e, indirettamente, tutti coloro che hanno contribuito alle *Linee guida dell'OMS sul trattamento farmacologico del dolore persistente nei bambini con patologie croniche gravi*.

Un generoso sostegno finanziario per lo sviluppo delle linee guida è stato offerto da: International Association for the Study of Pain (IASP), Seattle, WA, USA; Mayday Fund, New York, NY, USA; Ministero della salute, dell'assistenza e dello sport, The Hague, Paesi Bassi; True Colours Trust, Londra, Regno Unito.

Foto: Tutte le fotografie sono state eseguite dal Dr Andrea Ferrari della SC di Pediatria della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano, che ha richiesto la liberatoria per la loro pubblicazione ai genitori dei pazienti o ai pazienti stessi secondo la legge Italiana.

Si ringrazia la Fondazione Alfredo, Aurelio e Leonida Alitti Onlus di Firenze per il contributo incondizionato fornito alla realizzazione di questo manuale.

Bibliografia

1. WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses.
Questo documento può essere scaricato liberamente dal sito dell'OMS (www.who.int/medicines). Le copie cartacee sono disponibili presso WHO Bookshop (<http://apps.who.int/bookorders/anglais/home1.jsp?sesslan=1>)
2. *Ensuring balance in national policies on controlled substances: guidance for availability and accessibility of controlled medicines*. Geneva, WHO, 2011.
Le copie cartacee sono disponibili presso WHO Bookshop:
<http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?sesslan=1&codlan=1&codcol=15&codcch=807>; il documento può anche essere liberamente scaricato in più lingue su: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/guide_nocp_sanend/en/index.html.
3. Connors AK, Amidon GL, Stella VJ. *Chemical stability of pharmaceuticals*, 2nd ed. New York, John Wiley and sons, 1986:604-611.
4. Viskose Morphinhydrochlorid-Lösung 0,2 oder 2 % (NRF 2.4). *Neues Rezeptur-Formularium*. Eschborn, Govi-Verlag.: Ergänzung 92.
5. Anoniem. Degree of coloration of liquids. *European Pharmacopoeia*, 4th ed. Strasbourg, Council of Europe, 2001:23-25.

6. Bouwman R, Dreijer S. Grondstoffen. In: Bouwman-Boer Y et al. *Recepteerkunde. Productzorg en bereiding van geneesmiddelen*. Houten, Bohn Stafleu van Loghum, 2009:411.
7. Oussoren C, Postma D. Oraal vloeibaar. In: Bouwman-Boer Y et al. *Recepteerkunde. Productzorg en bereiding van geneesmiddelen*. Houten, Bohn Stafleu van Loghum, 2009: 604–605.



FONDAZIONE IRCCS
ISTITUTO NAZIONALE
DEI TUMORI