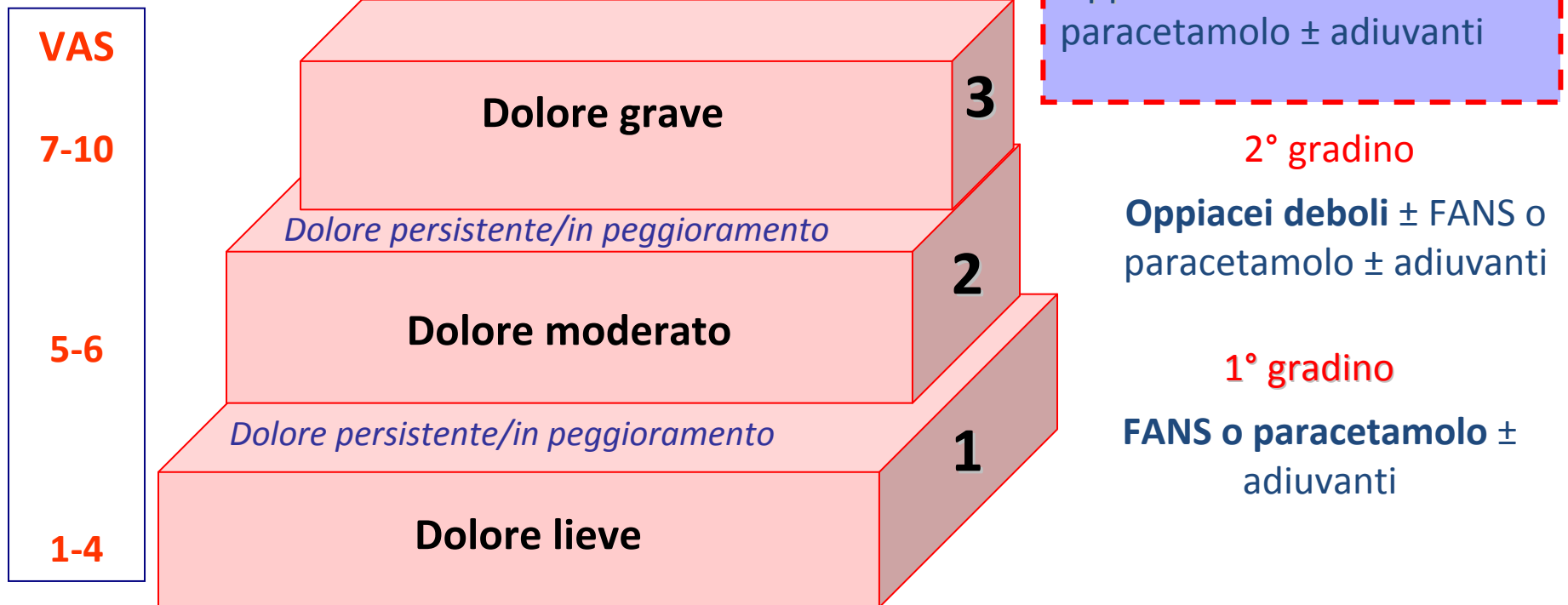


Dolore Voltri 3

SCALA OMS DEL DOLORE (1996)



Farmaci per dolore moderato-severo

- *Morfina*
- *Ossicodone*
- *Metadone*
- *Fentanyl*
- *Buprenorfina*
- *Idromorfone*

OPPIOIDI



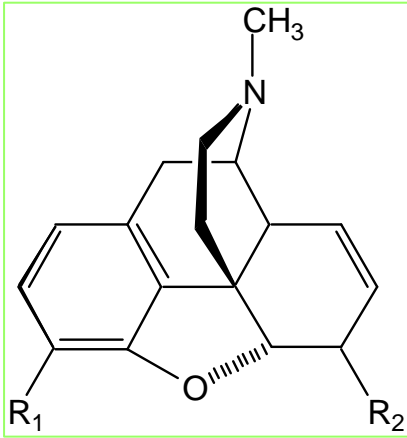
3400 BC scritti babilonesi: “la pianta della gioia”

1806: isolamento degli alcaloidi dell’oppio

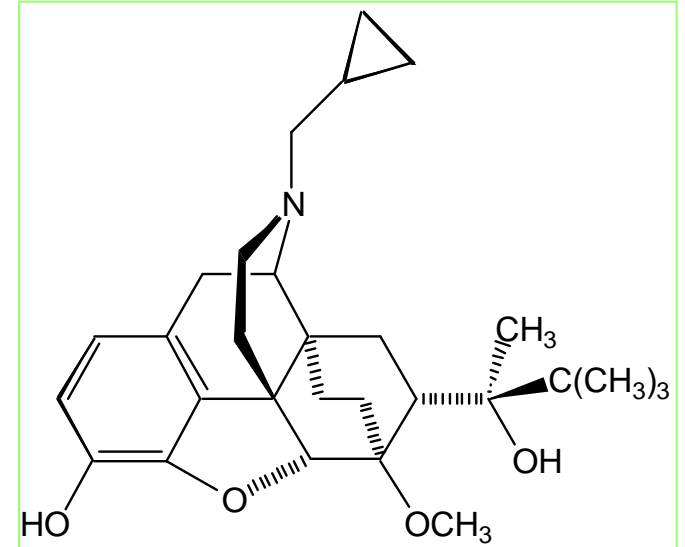
1973: meccanismo d’azione

Derivati semisintetici

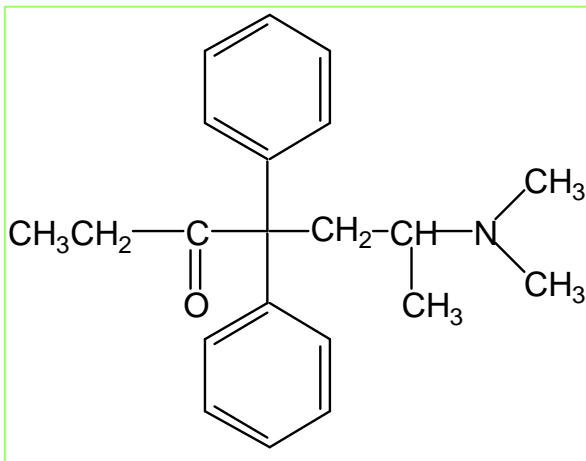
Oppioidi di sintesi



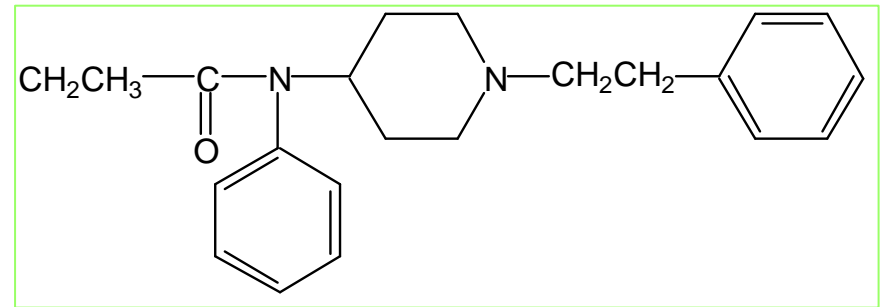
Morphine
R₁: OH R₂: OH
Hydromorphone
R₁: OH R₂: =OH
Oxycodone



Buprenorphine



Methadone



Fentanyl

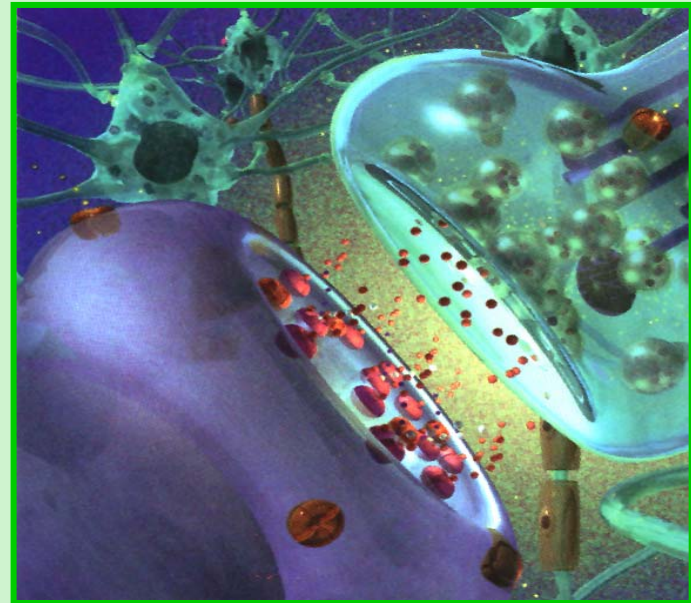
Recettori oppioidi

Oppioidi endogeni

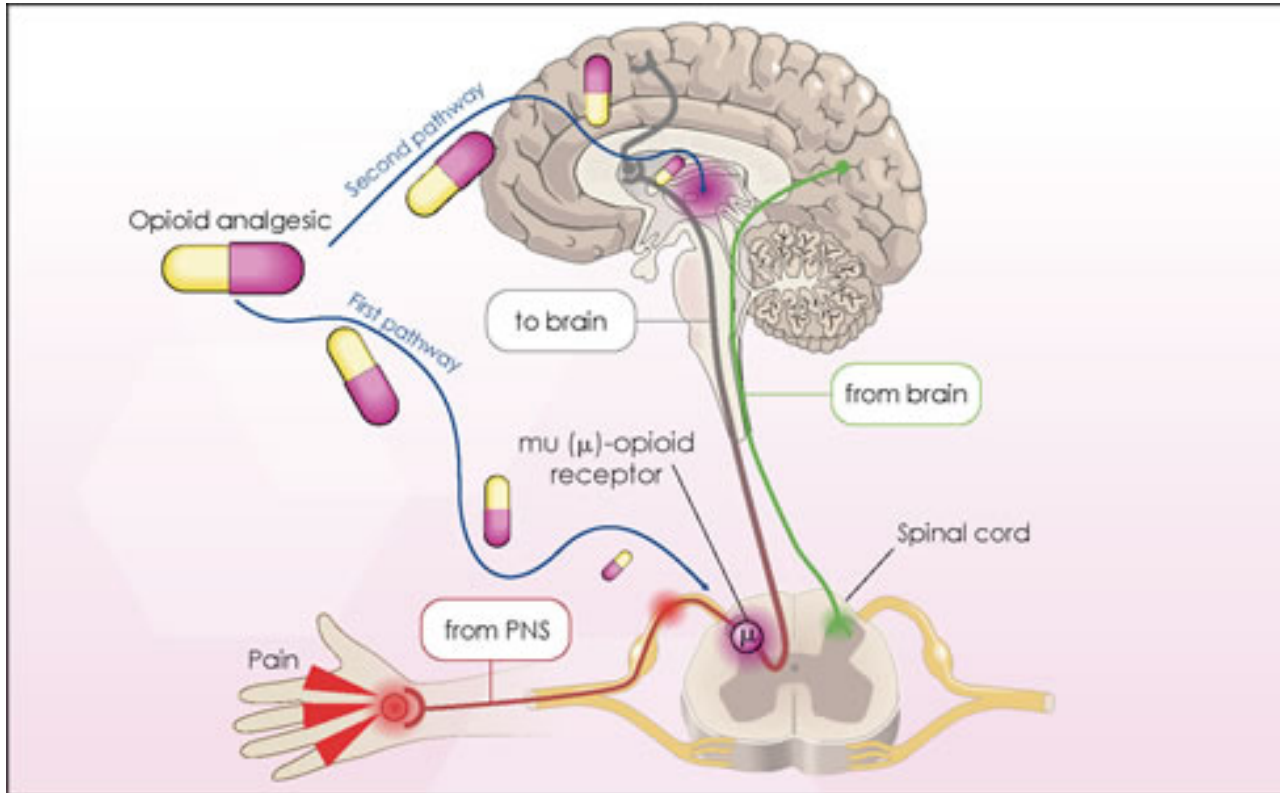
- Endorfine e encefaline

Recettori oppioidi

- 1970s



Opioid analgesics : The mechanism of action



Interactions with one or more subtypes of opioid receptors, in example mu-, delta-, kappa-, sigma and epsilon at supraspinal, spinal and peripheral levels causing analgesia, and many other effects.

Opioids act by:

- *presynaptic inhibition of production of neurotransmitters C-fiber endings,*
- *postsynaptic suppression of evoked activity in nociceptive path.*
- *increased transmission of the descending inhibition of spinal nociceptive conduction.*

Analgesici oppioidi maggiori



Agonisti parziali

- Meccanismo d'azione: sono parziali stimolatori dei recettori μ e δ , hanno azione di blocco sui k

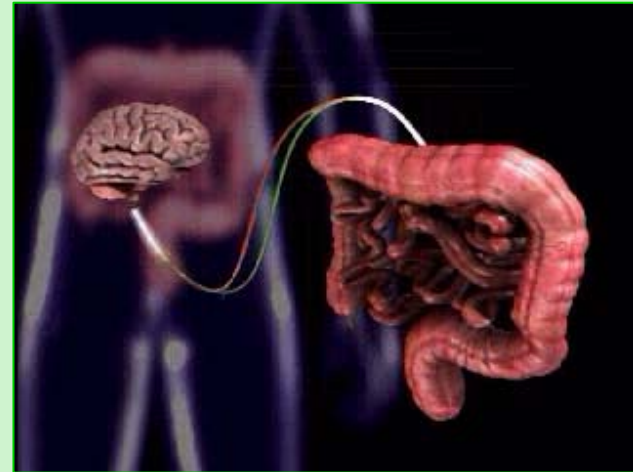
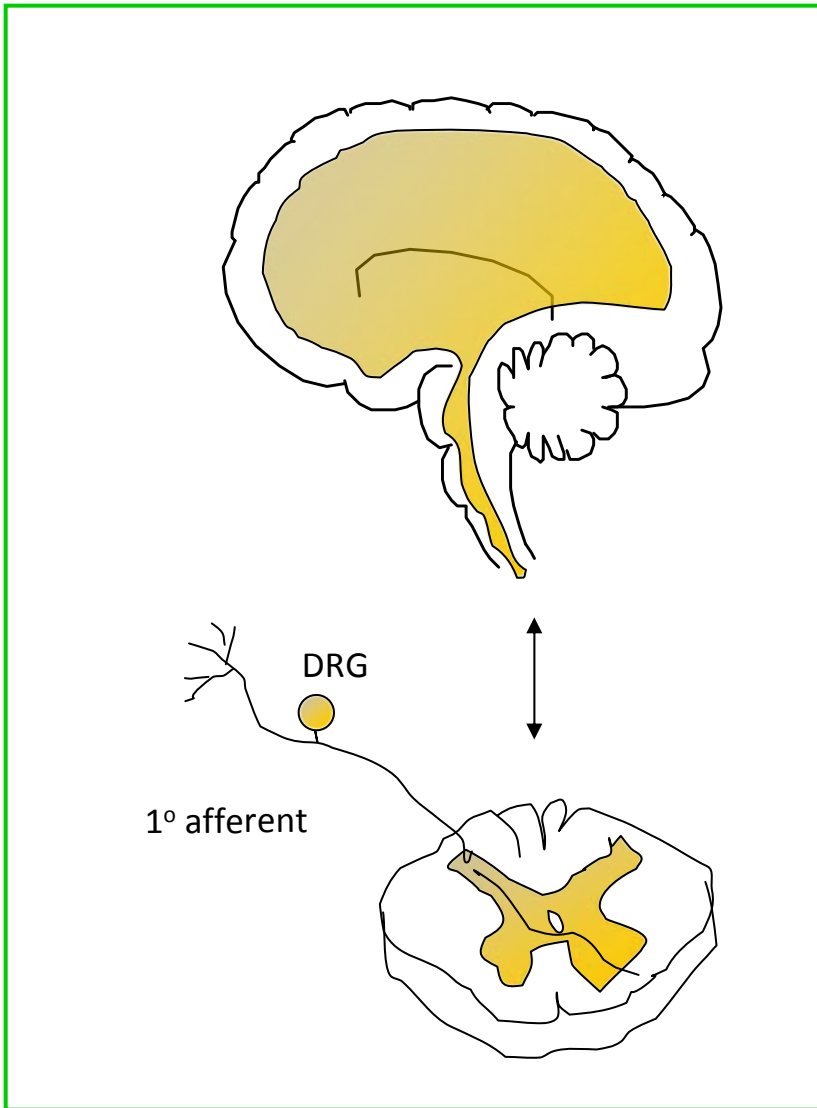
- **Buprenorfina**

Agonisti puri

- Meccanismo d'azione: sono dotati di elevata attività agonista sui recettori oppioidi

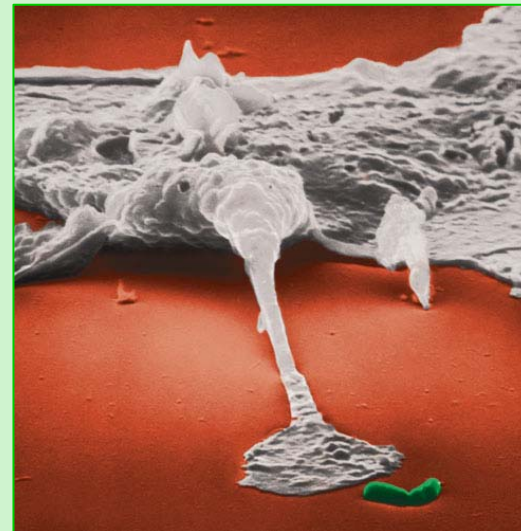
- Metadone
- Morfina: azione sui recettori μ_1 - μ_2 - k_1 - k_3 - δ
- Oxicodone
- Fentanyl: azione selettiva sui recettori μ - (δ)

Distribuzione dei recettori oppioidi



Source:

www.siggraph.org/publications/videoreview/sig2001/140/png/31.png



Source:

www.creationscience.com/onlinebook/webpictures/macrophage.jpg

Effetti dei farmaci oppiacei

Effetti centrali

Analgesia
Depressione respiratoria
Emesi

Convulsioni
Miosi
Antitosse
Modulazione endocrina

Tolleranza
Dipendenza

Effetti periferici

Analgesia*
Vasodilatazione

↓ Lavoro cardiaco

Depressione immunitaria
Diminuizione del transito intestinale
Contrazione della muscolatura liscia

* solo in tessuti infiammati (es. artrite)

Strong opioids for moderate to severe pain

WHO level III

Nessun effetto “tetto”

Substance	Route	Relative effectiveness compared with oral morphine	Maximal daily dose	Starting dose without pretreatment
Morphine sulfate	Oral	1	No upper limit^a	20–40 mg
Morphine	Parenteral	3	No upper limit ^a	5–10 mg
Oxycodone	Oral	2	No upper limit^a	20 mg
Hydromorphone	Oral	7.5	No upper limit ^a	8 mg
Fentanyl	Transdermal	4^b	No upper limit^a	12 µg/h^c
Buprenorphine	Oral	75	4 mg	0.4 mg
Buprenorphine	i.v.	100	3 mg	0.3–0.6 mg
Buprenorphine	Transdermal	1.7^b	140 µg/h	17.5–35 µg/h
Methadone	Oral	4–8–12 ^d	No upper limit ^a	10 mg

Annals of Oncology 18 (Supplement 2): ii92–ii94, 2007

Clinical recommendations

RACCOMANDAZIONI: IMPIEGO CLINICO OPPIACEI (II)

- Educare i pazienti ed i parenti ***a sfatare i “falsi tabù”*** : tolleranza, dipendenza, depressione respiratoria ed effetti collaterali;
- ***Prevenire e trattare*** adeguatamente ***gli effetti collaterali***: sedazione, emesi, stipsi, prurito;
- Considerare gli oppiacei come soltanto una parte dell'armamentario terapeutico disponibile

Miti da sfatare

- **Tolleranza:** necessità di aumentare progressivamente la dose per mantenere l'effetto farmacologico desiderato
- **Dipendenza fisica:** comparsa di sintomi da astinenza dopo brusca interruzione di un farmaco o in seguito alla somministrazione di un antagonista; si sviluppa di solito in pazienti che hanno assunto oppioidi per un periodo superiore a 10-20 giorni
- **Dipendenza psicologica (assuefazione):** compulsione ad assumere una sostanza per sperimentarne gli effetti psicotropi. Il fenomeno è estremamente raro in soggetti trattati con oppioidi per il dolore cronico e quando si verifica è determinato da concentrazioni plasmatiche del farmaco non costanti

Gli oppioidi usati a scopo antalgico, nel dolore di qualunque origine, non producono tali effetti collaterali se non in misura trascurabile (in meno di 1 su 20.000 pazienti).

Zenz M. et al J Pain Symptom Manage 1992

Balint G. Clin Rheumatol 2002

Budd K. Int J Clin Prac 2003

Regole da seguire

- Per valutare l'efficacia dell'analgesia è necessario che il dolore del paziente sia ben **inquadrato e monitorato** e che la gravità del dolore sia valutata prima e regolarmente nel corso della terapia.
- È inoltre necessario conoscere le **dosi e la titolazione** dei vari oppioidi e saper combattere il dolore incidente.
- Occorre annotare le attività quotidiane di una "giornata tipo" per poi poterle **rivalutare** nel corso della terapia.
- Bisogna conoscere gli **effetti collaterali** più frequenti allo scopo di prevenirli e di permetterne una gestione corretta.
- **L'abuso è raro (<1%)** nei pazienti senza precedenti di abuso e che ricevono trattamenti a breve termine.
- Il rischio sale al **50% nei soggetti tossicodipendenti** al momento della prescrizione dell'analgésico centrale, che hanno scarso supporto sociale, che non seguono un programma di recupero o che ricevono terapia a lungo termine.

Oppioidi disponibili in Italia per la terapia del dolore

- Codeina orale (+500 mg paracetamolo o prodotto galenico), rettale
- Tramadolo orale a breve e lento rilascio, rettale, parenterale
- Tapentadolo orale a rilascio prolungato
- **Morfina a breve e lento rilascio orale, parenterale**
- **Ossicodone a breve rilascio (+325 mg paracetamolo)**
- **Ossicodone a lento rilascio**
- **Metadone orale, parenterale**
- **Fentanyl TTS transdermico, parenterale**
- **Fentanyl transmucosale**
- **Buprenorfina subl, parenterale, transdermica**
- **Idromorfone orale**



**Dolore
moderato/
severo**

Oppioidi disponibili in Italia per la terapia del dolore

- **Idromorfone** orale: Jurnista cp RP 4,8,16,32,64 mg (1 cp/24 ore)
- **Buprenorfina** : Temgesic subl (cp 0.2 mg), parenterale (fiale 0.3 mg), transdermica (Transtec 35,52.5,70 ug/hr ogni 72 -96 ore)
- **Morfina a breve rilascio orale** : Oramorph fialoidi 10 e 30 mg
- **Morfina a lento rilascio orale**: MS Contin 10,30,60,100 mg
- **Morfina parenterale** : morfina cloridrato fiale 10 mg
- **Ossicodone a breve rilascio (+325 mg paracetamolo)** : Depalgos 5, 10 , 20 mg
- **Ossicodone a lento rilascio** : Oxycontin cpr RP 5,10,20,40,80 mg (ogni 12 ore)
- **Ossicodone a lento rilascio + Naloxone** : Targin cp RP 5+2.5; 10+5;20+10 mg)
- **Metadone orale** (flaconi 5,10,20,60 mg), parenterale (Eptadone f. 10 mg)
- **Fentanyl TTS transdermico** : Durogesic , Matrifen 12,25,50,75,100 ug/hr ogni 72 hr
- **Fentanyl transmucosale** :
 - cp sublinguali : Abstral 100,200,300,400,600 ug
 - cp mucosa os : Effentora 100,200,400,600,800 ug
 - past mucosa os : Actiq 200,400,600,800,1200,1600 ug
 - Spray nasale : Instanyl (50,100,200 ug) , Pecfent (100,400 ug)

Route of administration

- **Oral (usual initial route)**
 - onset 20-90 m' peak effect lasts 3-6 h
 - Sustained-release preparations
- **Rectal** (may permit removal of drug: variations in drug bioavailability)
- **Oral transmucosal** ("lollipop" or concentrated solutions)
- **Parenteral:** (rapid onset)
 - Subcutaneous injection is preferred over intramuscular more painful.
 - Intravenous peak effect in 5 to 15 minutes, with a similarly shortened effect duration.
- **Topical morphine gel** (benign pressure ulcers and malignant ulcers)
- **Transdermal**

Tabella di equianalgesia

Dosi equianalgesiche di oppiacei per os e transdermici

Morfina orale mg/die	20	30	40	60	80	90	120	150	160	180	200	210	240
Ossicodone orale mg/die	10		20	30	40		60		80	90			120
Idromorfone orale mg/die	4		8	12	16		24		32		40		48
Tramadolo orale mg/die		150		300		400							
Buprenorfina TDS µg/h		17.5		35		52.5	70	87.5		105		122.5	140
Fentanil TTS µg/h		12		25		37	50	62		75		87	100
Ossicodone orale mg/die	10		20	30	40		60		80	90			120
PALEXIA mg/die	50		100	150	200	250	300		400		500		
Morfina orale mg/die	20	30	40	60	80	90	120	150	160	180	200	210	240
PALEXIA mg/die	50	100	150	200	250	300			500				

RACCOMANDAZIONI EAPC

- L'oppioide di prima scelta per il dolore da cancro moderato-forte è la **MORFINA**

Vie di somministrazione

- la ***via orale*** è quella di 1° scelta ,
somministrata ad orari fissi

in presenza di:

disfagia, vomito,

malassorbimento, subocclusione

utilizzare la via parenterale o spinale

RACCOMANDAZIONI EAPC

- **L'ottimale via di somministrazione della MORFINA è quella orale.**
- Due sono i tipi di formulazione richiesti:
- 1) ***rilascio normale o immediato*** (per la “titolazione”),
- 2) ***rilascio modificato o prolungato*** (per il mantenimento)

(C)

Oppioidi disponibili in Italia per la terapia del dolore

- Idromorfone orale: Jurnista cp RP 4,8,16,32,64 mg (1 cp/24 ore)
- Buprenorfina : Temgesic subl (cp 0.2 mg), parenterale (fiale 0.3 mg), transdermica (Transtec 35,52.5,70 ug/hr ogni 72 -96 ore)
- **Morfina a breve rilascio orale** : Oramorph fialoidi 10 e 30 mg
- **Morfina a lento rilascio orale**: MS Contin 10,30,60,100 mg
- **Morfina parenterale** : morfina cloridrato fiale 10 mg
- Ossicodone a breve rilascio (+325 mg paracetamolo) : Depalgos 5, 10 , 20 mg
- Ossicodone a lento rilascio : Oxycontin cpr RP 5,10,20,40,80 mg (ogni 12 ore)
- Ossicodone a lento rilascio + Naloxone : Targin cp RP 5+2.5; 10+5;20+10 mg)
- Metadone orale (flaconi 5,10,20,60 mg), parenterale (Eptadone f. 10 mg)
- Fentanyl TTS transdermico : Durogesic , Matrifen 12,25,50,75,100 ug/hr ogni 72 hr
- Fentanyl transmucosale :
 - cp sublinguali : Abstral 100,200,300,400,600 ug
 - cp mucosa os : Effentora 100,200,400,600,800 ug
 - past mucosa os : Actiq 200,400,600,800,1200,1600 ug
 - Spray nasale : Instanyl (50,100,200 ug) , Pecfent (100,400 ug)

RACCOMANDAZIONI EAPC

- Il metodo più semplice di **“titolazione”** è impiegare la MORFINA a rilascio immediato ogni 4 ore ed utilizzare la stessa dose per il “breakthrough pain”.
- La dose di “salvataggio” dovrebbe essere data, quando richiesta, fino ad una ogni ora e la dose di morfina quotidiana dovrebbe essere **“rititolata” giornalmente**

(C)

RACCOMANDAZIONI EAPC

Se il dolore si ripresenta stabilmente prima della dose successiva di MORFINA : occorre aumentare la dose.

La Morfina a rilascio immediato va somministrata ogni 4 ore e quella a rilascio prolungato ogni 8-12-24 ore.

Il pz. “stabilizzato” richiede di poter accedere a “dosi di salvataggio” per trattare il “breakthrough pain”

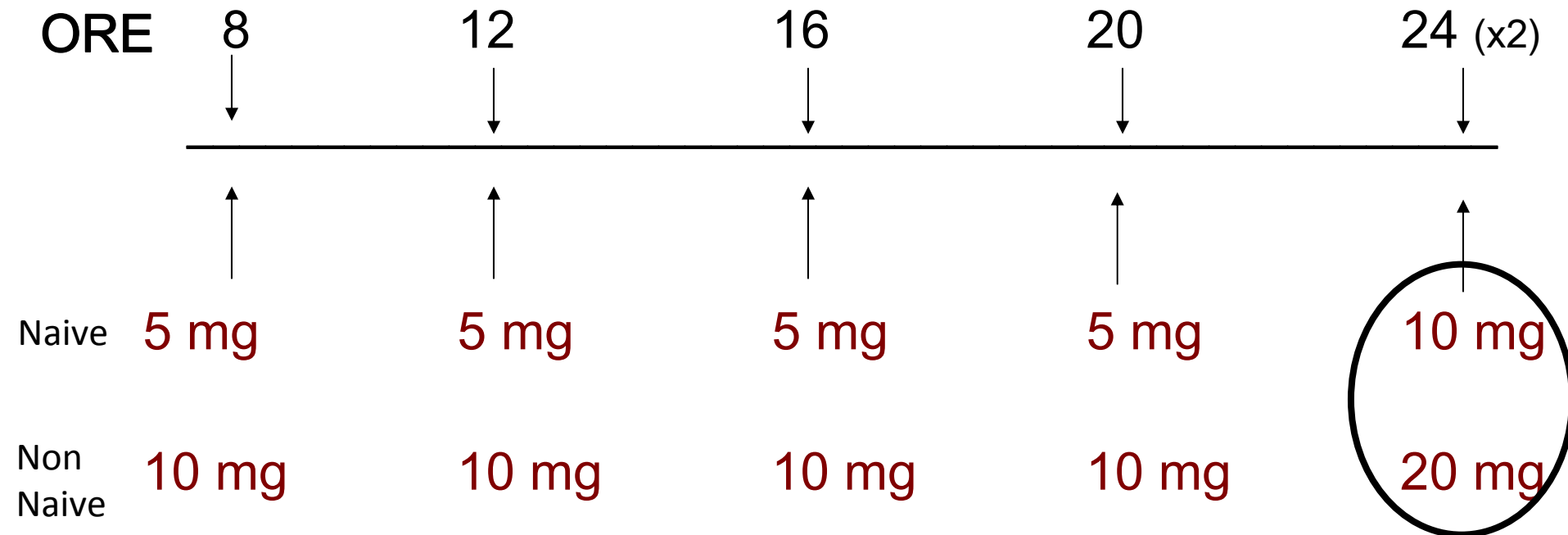
(A)

RACCOMANDAZIONI EAPC

I pazienti che ricevono dosi di morfina a rilascio immediato ogni 4 ore, necessitano *di una dose “doppia notturna”*

(C)

Schema posologico (Oramorph)



I pazienti che ricevono dosi di morfina a rilascio immediato ogni 4 ore, necessitano di una dose "doppia notturna"

Tabella di equianalgesia

Dosi equianalgesiche di oppiacei per os e transdermici

Morfina orale mg/die	20	30	40	60	80	90	120	150	160	180	200	210	240
Ossicodone orale mg/die	10		20	30	40		60		80	90			120
Idromorfone orale mg/die	4		8	12	16		24		32		40		48
Tramadolo orale mg/die		150		300		400							
Buprenorfina TDS µg/h		17.5		35		52.5	70	87.5		105		122.5	140
Fentanil TTS µg/h		12		25		37	50	62		75		87	100
Ossicodone orale mg/die	10		20	30	40		60		80	90			120
PALEXIA mg/die	50		100	150	200	250	300		400		500		
Morfina orale mg/die	20	30	40	60	80	90	120	150	160	180	200	210	240
PALEXIA mg/die	50	100	150	200	250	300			500				

Somministrazione sottocutanea

Se i pz. non sono in grado di assumere la **Morfina** per via orale, la via ALTERNATIVA preferita è quella **SOTTOCUTANEA**.

Essa è preferibile alla via I.M. , in quanto è più semplice e meno dolorosa.

(C)

RACCOMANDAZIONI EAPC

Il rapporto di potenza media relativa tra Morfina Orale e Morfina Sottocutanea è di **1:2 e 1:3** (20-30 mg. per os. sono equianalgesici a 10 mg. s.c.).

(C)

Morfina : Indicazioni alla via sottocutanea

- Disfagia severa
- Nausea , vomito intrattabili
- Occlusione intestinale inoperabile
- Dolore non controllato anche con alte dosi di Morfina per os
- Terminalità di malattia

VIA SOTTOCUTANEA: MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

- - 1) ***Boli intermittenti*** ad orari fissi.
- - 2) ***Infusione continua*** con pompa.
- - 3) ***Boli autosomministrati*** dal malato con dosaggi fissi, intervalli di tempo e numero massimo di somministrazioni prestabilite, ***con pompa infusione programmata (PCA)***.
- - 4) ***Infusione continua con boli autogestiti (PCA)*** o somministrati dal personale paramedico.

Somministrazione sottocutanea

Nei pazienti che richiedono Morfina Parenterale Continua, il metodo preferito di somministrazione è **l'Infusione Sottocutanea**

(C)

Scala graduata
di 5 ml

Piston

«Vacuum System»
(patented)

Clamp

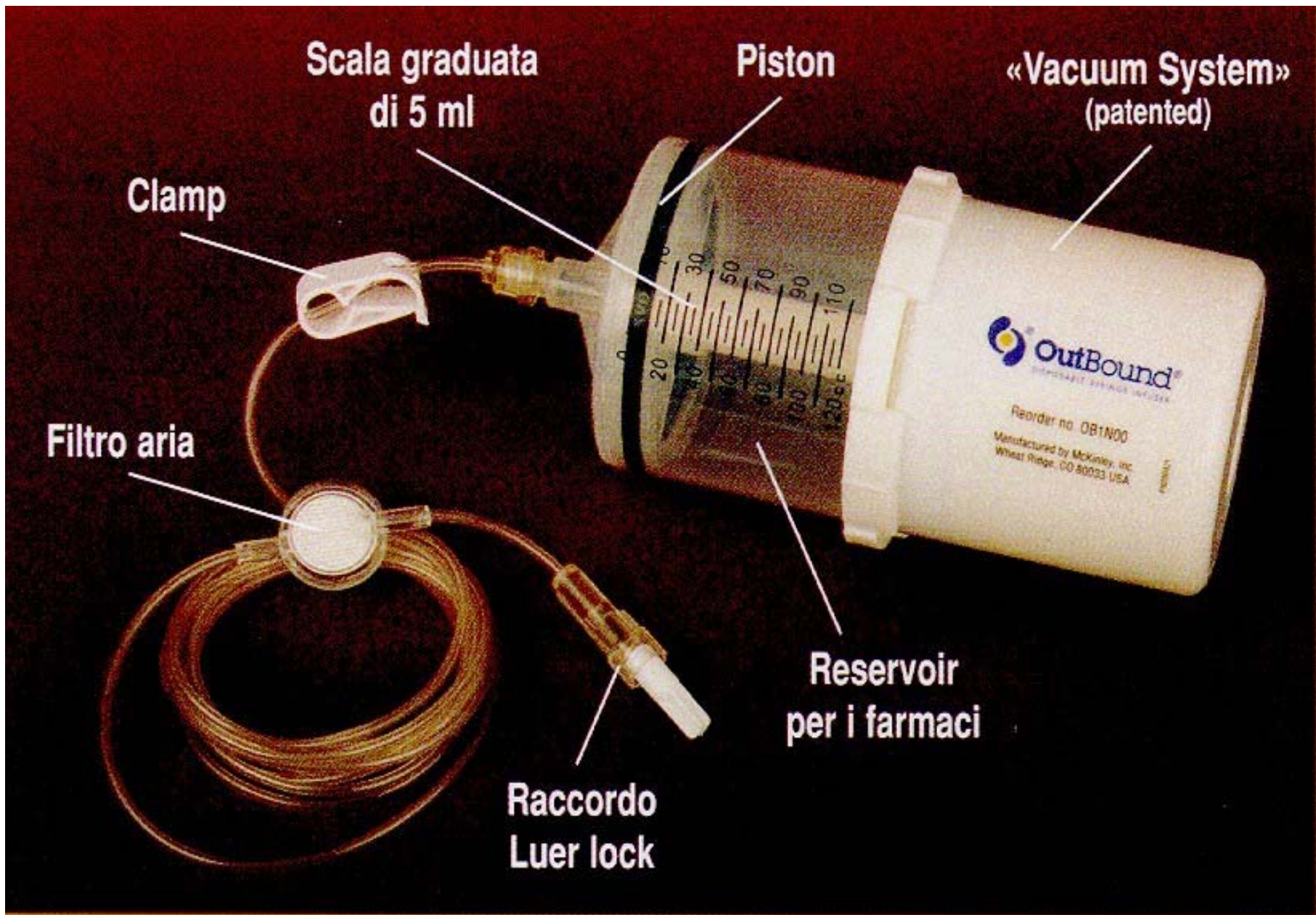
Filtro aria

Raccordo
Luer lock

Reservoir
per i farmaci

OutBound
DISPOSABLE SPRINGS INFUSER

Reorder no. OB1N00
Manufactured by McKinley, Inc.
Wheat Ridge, CO 80033 USA





INFUSIONE SOTTOCUTANEA CONTINUA DI MORFINA: VANTAGGI

1) ABOLIZIONE DI FREQUENTI INIEZIONI:

- a) paziente: migliore compliance
- b) infermiere: prepara i medicinali ogni 1 -2 -3- 5-7-o più giorni,
- c) familiari: non necessitano di una particolare educazione per l'esecuzione di iniezioni.

2) ABOLIZIONE DELLE FLUTTUAZIONI DEI LIVELLI EMATICI:

- a) maggiore analgesia;
- b) minore nausea-vomito
- c) minore sedazione.

3) NON RICHIEDE ACCESSI VENOSI, BUONA COMPLIANCE ANCHE IN ASSISTENZA DOMICILIARE.

INFUSIONE S. C. CONTINUA DI MORFINA

- DOSE INIZIALE:

- a) pz. in trattamento con Morfina EV., IM., o SC. intermittente: stessa dose totale: mg./ 24 hr.
- b) pz. in trattamento con Morfina os IR.: dose totale mg./24 hr. / 2-3
- c) pz. in trattamento con Morfina os SR. : dose totale mg./24 hr./ 2-3
- d) pz. in trattamento con Ossicodone os. : dose totale mg./24 hr. /2- 3
- e) pz. in trattamento con Codeina os. : dose totale mg./24 hr. / 24
- f) pz. mai trattati con oppiacei: iniziare con iniezioni SC. o IM. intermittenti per stabilire la dose approssimativa.

INFUSIONE S.C. CONTINUA DI MORFINA: AGGIUSTAMENTI

- A) “BREAKTHROUGH PAIN” (dolore non controllato ad eziologia ignota) :
 - a) impiegare una somministrazione aggiuntiva in PCA;
 - b) incrementare la velocità di infusione,
 - c) somministrare separatamente una “dose di salvataggio” di Morfina IM. o SC. (la dose è equivalente alla dose somministrata ogni 4 hr. o a 1/6 della dose delle 24 hr.
- B) “DOLORE INCIDENTE” (dolore non controllato ad eziologia nota) : come per il “Breakthrough pain”

L'AGGIUSTAMENTO DELLE DOSI E' IN ACCORDO ALLE NECESSITA'
PER LE DOSI PER IL “BREAKTHROUGH PAIN”

INFUSIONE S.C. CONTINUA: COMPATIBILITA' DI ALTRI FARMACI CON LA MORFINA

CATEGORIE

COMPATIB.

INCOMPAT.

antiemetici:	metoclopramide (Plasil) proclorperazina (Stemetil)	
tranquillanti:	aloperidolo (Serenase)	clorpromazina (Largactil)
anticonvulsivanti:	midazolam (Ipnovel)	fenitoina (Dintoina)
sedativi:	midazolam (Ipnovel)	diazepam (Valium)
spasmolitici:	ioscina bromuro (Buscopan)	

INFUSIONE SOTTOCUTANEA CONTINUA DI MORFINA:COMPLICANZE

- - 1) **RIMOZIONE ACCIDENTALE DELL'AGO,**
- O DELLA CANNULA DI TEFLON

- - 2) **COMPLICANZE LOCALI:**
- - infettive;
- - traumatiche (ematomi, ecchimosi)
- - allergiche (irritazione, prurito, intolleranza ai materiali)
- - meccaniche: inginocchiamento del catetere
- - fuoriuscita di liquido dal sito di infusione (accortezza: volume di infusione < 1-2 ml./hr.)

Infusione e.v. di Morfina

L'infusione e.v. di Morfina può essere preferita nei pazienti:

- 1) che già possiedono un accesso venoso,
- 2) con edema generalizzato,
- 3) che sviluppano eritema, irritazione o ascessi sterili con la somministrazione s.c.,
- 4) con disordini della coagulazione,
- 5) con un povero circolo periferico

(C)

RACCOMANDAZIONI EAPC

Il rapporto di potenza media relativa tra
Morfina OS Morfina E.V. è **1:2 e 1:3**

(A)

Somministrazione SPINALE

La somministrazione SPINALE di oppiacei in combinazione con ANESTETICI LOCALI, o CLONIDINA va presa in considerazione nei pz. che ottengono una analgesia inadeguata o soffrono di effetti collaterali nonostante l'uso ottimale di oppiacei sistemici o FANS

(B)

Oppioidi disponibili in Italia per la terapia del dolore

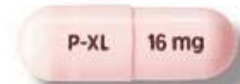
- **Idromorfone** orale: Journista cp RP 4,8,16,32,64 mg (1 cp/24 hr)
- **Buprenorfina** : Temgesic subl (cp 0.2 mg), parenterale (fiale 0.3 mg), transdermica (Transtec 35,52.5,70 ug/hr ogni 72 -96 ore)
- **Morfina a breve rilascio orale** : Oramorph fialoidi 10 e 30 mg
- **Morfina a lento rilascio orale**: MS Contin 10,30,60,100 mg
- **Morfina parenterale** : morfina cloridrato fiale 10 mg
- **Ossicodone a breve rilascio (+325 mg paracetamolo)** : Depalgos 5, 10 , 20 mg (ogni 6-8 ore)
- **Ossicodone a lento rilascio** : Oxycontin cpr RP 5,10,20,40,80 mg (ogni 12 ore)
- **Ossicodone a lento rilascio + Naloxone** : Targin cp RP 5+2.5; 10+5;20+10 mg)
- **Metadone orale** (flaconi 5,10,20,60 mg), parenterale (Eptadone f. 10 mg)
- **Fentanyl TTS transdermico** : Durogesic , Matrifen 12,25,50,75,100 ug/hr ogni 72 hr
- **Fentanyl transmucosale** :
 - cp sublinguali : Abstral 100,200,300,400,600 ug
 - cp mucosa os : Effentora 100,200,400,600,800 ug
 - past mucosa os : Actiq 200,400,600,800,1200,1600 ug
 - Spray nasale : Instanyl (50,100,200 ug) , Pecfent (100,400 ug)

Idromorfone (Jurnista)

- Possibilita' di ampio range terapeutico
- Monosomministrazione
- Esperienza impiego



12 mg



16 mg



24 mg



32 mg

Idromorfone cloridrato

RACCOMANDAZIONI EAPC

L'Idromorfone o l'Ossicodone, se disponibili, sia in formulazioni orali a rilascio immediato che prolungato, sono efficaci alternative alla Morfina per via orale

Idromorfone : Journista cp 4,8,16,32,64 mg

Ossicodone a breve rilascio (+325 mg paracetamolo) : Depalgos 5, 10 , 20 mg

Ossicodone a lento rilascio : Oxycontin cpr RP 5,10,20,40,80 mg (ogni 12 ore)

Ossicodone a lento rilascio + Naloxone : Targin cp RP 5+2.5; 10+5;20+10 mg)

METADONE

Il METADONE costituisce una alternativa efficace, ma il suo impiego può essere più complicato rispetto agli altri oppiacei per

marcate differenze interindividuali:

- 1) nell'emivita plasmatica,
- 2) nella potenza analgesica relativa,
- 3) nella durata d'azione,

NON

è raccomandato il suo impiego dai non specialisti

Metadone orale (flaconi 5,10,20,60 mg),
parenterale (Eptadone f. 10 mg)

Oppioidi disponibili in Italia per la terapia del dolore

- Codeina orale (+500 mg paracetamolo o prodotto galenico), rettale
- Tramadolo orale a breve e lento rilascio, rettale, parenterale
- Tapentadolo orale a rilascio prolungato
- **Morfina a breve e lento rilascio orale, parenterale**
- **Ossicodone a breve rilascio (+325 mg paracetamolo)**
- **Ossicodone a lento rilascio**
- **Metadone orale, parenterale**
- **Fentanyl TTS transdermico, parenterale**
- **Fentanyl transmucosale**
- **Buprenorfina subl, parenterale, transdermica**
- **Idromorfone orale**



**Dolore
moderato/
severo**

La via di somministrazione transdermica

Nessun effetto di primo passaggio epatico

Indipendenza dalla capacità d'assorbimento intestinale e dall'assunzione di cibo

Ideale per i pazienti con difficoltà di deglutizione e/o disturbi gastrointestinali

Rilascio protratto nel tempo → lunga durata d'azione → maggiore intervallo di somministrazione → minore numero di somministrazioni

Migliore compliance del paziente

Semplicità d'uso

Oppioidi disponibili in Italia per la terapia del dolore

- Idromorfone orale: Jurnista cp RP 4,8,16,32,64 mg (1 cp/24 ore)
- Buprenorfina : Temgesic subl (cp 0.2 mg), parenterale (fiale 0.3 mg), transdermica (Transtec 35,52.5,70 ug/hr ogni 72 -96 ore)
- Morfina a breve rilascio orale : Oramorph fialoidi 10 e 30 mg
- Morfina a lento rilascio orale: MS Contin 10,30,60,100 mg
- Morfina parenterale : morfina cloridrato fiale 10 mg
- Ossicodone a breve rilascio (+325 mg paracetamolo) : Depalgos 5, 10 , 20 mg
- Ossicodone a lento rilascio : Oxycontin cpr RP 5,10,20,40,80 mg (ogni 12 ore)
- Ossicodone a lento rilascio + Naloxone : Targin cp RP 5+2.5; 10+5;20+10 mg)
- Metadone orale (flaconi 5,10,20,60 mg), parenterale (Eptadone f. 10 mg)
- **Fentanyl TTS transdermico : Durogesic , Matrifen 12,25,50,75,100 ug/hr ogni 72 hr**
- Fentanyl transmucosale :
 - cp sublinguali : Abstral 100,200,300,400,600 ug
 - cp mucosa os : Effentora 100,200,400,600,800 ug
 - past mucosa os : Actiq 200,400,600,800,1200,1600 ug
 - Spray nasale : Instanyl (50,100,200 ug) , Pecfent (100,400 ug)

La via di somministrazione transdermica

Il **Fentanyl TTS** è una efficace alternativa alla Morfina orale, ma è meglio riservarlo ai pz. il cui fabbisogno di oppiacei è stabilizzato.

Esso offre particolari vantaggi per quei pz. che non sono in grado di deglutire, o come alternativa alla via s.c.

(B)

Tabella di equianalgesia

Dosi equianalgesiche di oppiacei per os e transdermici

Morfina orale mg/die	20	30	40	60	80	90	120	150	160	180	200	210	240
Ossicodone orale mg/die	10		20	30	40		60		80	90			120
Idromorfone orale mg/die	4		8	12	16		24		32		40		48
Tramadolo orale mg/die		150		300		400							
Buprenorfina TDS µg/h		17.5		35		52.5	70	87.5		105		122.5	140
Fentanil TTS µg/h		12		25		37	50	62		75		87	100
Ossicodone orale mg/die	10		20	30	40		60		80	90			120
PALEXIA mg/die	50		100	150	200	250	300		400		500		
Morfina orale mg/die	20	30	40	60	80	90	120	150	160	180	200	210	240
PALEXIA mg/die	50	100	150	200	250	300			500				

Oppioidi disponibili in Italia per la terapia del dolore

- Idromorfone orale: Jurnista cp RP 4,8,16,32,64 mg (1 cp/24 ore)
- **Buprenorfina** : Temgesic subl (cp 0.2 mg), parenterale (fiale 0.3 mg), transdermica (Transtec 35,52.5,70 ug/hr ogni 72 -96 ore)
- Morfina a breve rilascio orale : Oramorph fialoidi 10 e 30 mg
- Morfina a lento rilascio orale: MS Contin 10,30,60,100 mg
- Morfina parenterale : morfina cloridrato fiale 10 mg
- Ossicodone a breve rilascio (+325 mg paracetamolo) : Depalgos 5, 10 , 20 mg
- Ossicodone a lento rilascio : Oxycontin cpr RP 5,10,20,40,80 mg (ogni 12 ore)
- Ossicodone a lento rilascio + Naloxone : Targin cp RP 5+2.5; 10+5;20+10 mg)
- Metadone orale (flaconi 5,10,20,60 mg), parenterale (Eptadone f. 10 mg)
- Fentanyl TTS transdermico : Durogesic , Matrifen 12,25,50,75,100 ug/hr ogni 72 hr
- Fentanyl transmucosale :
 - cp sublinguali : Abstral 100,200,300,400,600 ug
 - cp mucosa os : Effentora 100,200,400,600,800 ug
 - past mucosa os : Actiq 200,400,600,800,1200,1600 ug
 - Spray nasale : Instanyl (50,100,200 ug) , Pecfent (100,400 ug)

Buprenorfina TDS

Nome	Dose di carico (mg)	Velocità di rilascio ($\mu\text{g/h}$)	Dose giornaliera (mg)	Area contenente principio attivo (cm^2)	Durata dell'effetto (h)	Quantità di p. attivo rilasciato per cm^2/h
Buprenorfina TDS 35	20 mg	35 $\mu\text{g/h}$	0,8 mg	25 cm^2	96 h	1,4 $\mu\text{g/h/cm}^2$
Buprenorfina TDS 52,5	30 mg	52,5 $\mu\text{g/h}$	1,2 mg	37 cm^2	96 h	1,4 $\mu\text{g/h/cm}^2$
Buprenorfina TDS 70	40 mg	70 $\mu\text{g/h}$	1,6 mg	50 cm^2	96 h	1,4 $\mu\text{g/h/cm}^2$

Buprenorfina TDS

- possibilità di ***tagliare il cerotto*** senza alterare le proprietà farmacologiche. Ciò permette di modulare la posologia migliorando il rapporto rischio/beneficio
- ottima tollerabilità sia sistemica che locale nel paziente giovane ed anziano
- possibilità di ***associazione con altri oppioidi***, FANS e paracetamolo, farmaci psicotropi ed antiepilettici
- non interferisce sul sistema immunitario
- può essere somministrata tranquillamente nel paziente nefropatico

...Suggerimenti...

- Iniziare la terapia con 17,5 µg/h - 35 µg/h
- Proseguire il trattamento analgesico in corso per le prime 12-24 ore
- Prescrivere una profilassi antiemetica nei primi giorni di terapia
- La prima valutazione dell'analgesia può essere effettuata dopo 24 ore dalla applicazione del primo cerotto

Tabella di equianalgesia

Dosi equianalgesiche di oppiacei per os e transdermici

Morfina orale mg/die	20	30	40	60	80	90	120	150	160	180	200	210	240
Ossicodone orale mg/die	10		20	30	40		60		80	90			120
Idromorfone orale mg/die	4		8	12	16		24		32		40		48
Tramadolo orale mg/die		150		300		400							
Buprenorfina TDS µg/h		17.5		35		52.5	70	87.5		105		122.5	140
Fentanil TTS µg/h		12		25		37	50	62		75		87	100
Ossicodone orale mg/die	10		20	30	40		60		80	90			120
PALEXIA mg/die	50		100	150	200	250	300		400		500		
Morfina orale mg/die	20	30	40	60	80	90	120	150	160	180	200	210	240
PALEXIA mg/die	50	100	150	200	250	300			500				

OPIOID SIDE EFFECTS

- Nausea and vomiting
- Constipation
- Sedation and cognitive dysfunction
- Respiratory depression
- Myoclonus and hyperalgesia
- Pruritus

L'unico vero problema!

Attenzione all'
insufficienza renale!

MANAGEMENT OF OPIOID SIDE EFFECTS

1. Consider other causes
2. Accept a compromise!
3. Striking interindividual variability (genetic differences, age, comorbidity, or interactions with other drugs)
4. *Three approaches*
 - a) *Dose reduction*
 - b) *Changing to a different opioid or route of administration*
 - c) *Symptomatic management*

MANAGEMENT OF OPIOID SIDE EFFECTS

Effetti indesiderati neuropsicologici:

- eliminare altri fattori favorenti, quali farmaci non indispensabili ed alterazioni metaboliche;
- ridurre la dose del 25-30% se l'analgesia è soddisfacente;
- considerare l'associazione con analgesici non oppioidi per ridurre il dosaggio dell'oppioide;
- provare un oppioide diverso;
- considerare l'utilizzo di uno psicostimolante;
- considerare la somministrazione intraspinale di oppioidi o modalità non farmacologiche (blocchi nervosi o neurolisi).

MANAGEMENT OF OPIOID SIDE EFFECTS

Gestione della stipsi:

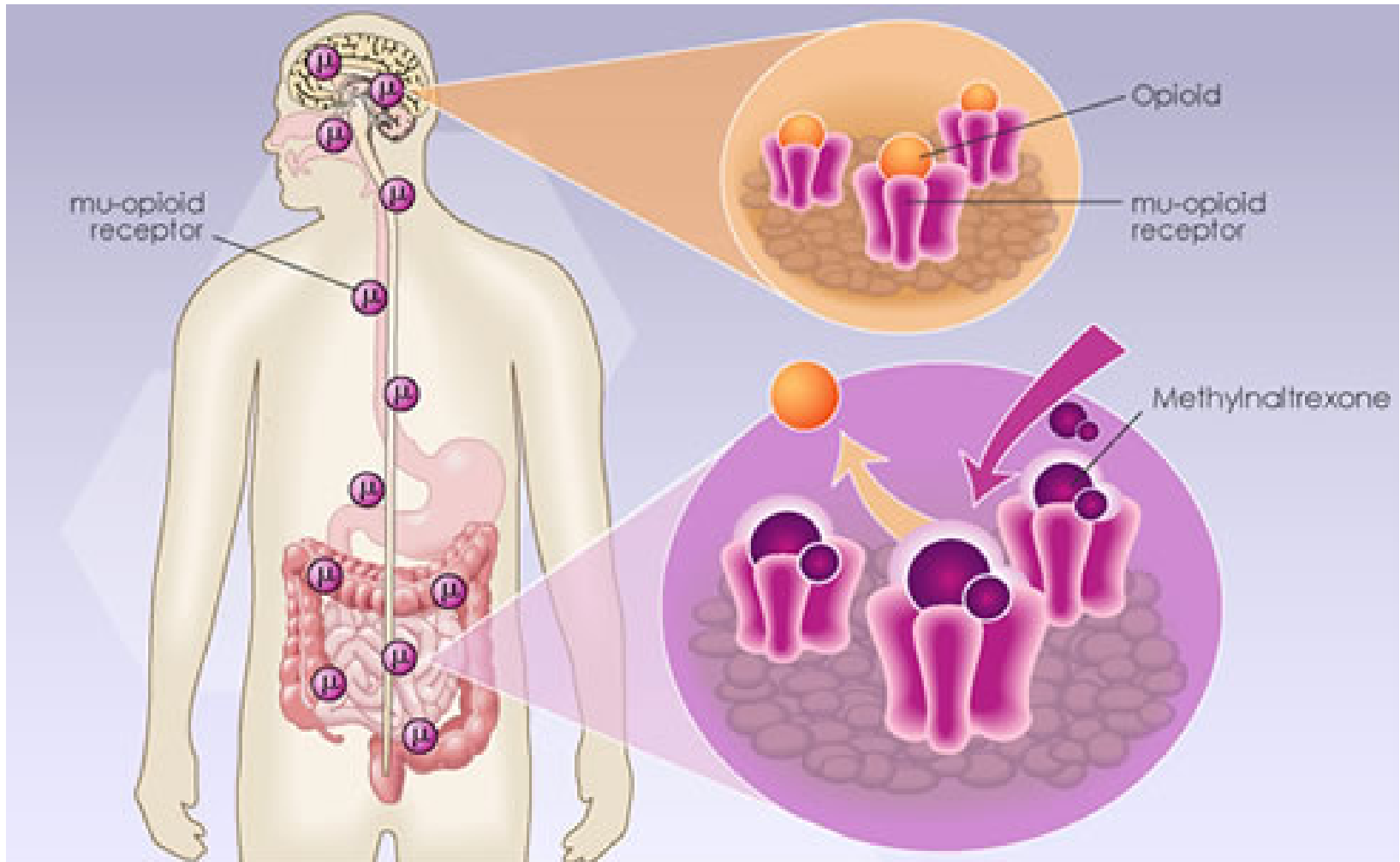
- aumento dell'apporto idrico;
- aumento del contenuto di fibre nella dieta (ad eccezione dei pazienti debilitati o con sospetta ostruzione intestinale);
- assicurare privacy e conforto ambientale per la defecazione;
- eventuale uso ogni 2-3 giorni di lassativi da contatto (senna), uso quotidiano di lassativi da contatto oppure uso quotidiano di macrogol, lattulosio o sorbitolo;
- in caso di insuccesso, ruotare od associare i vari approcci oppure utilizzare clistere o farmaci procinetici (metoclopramide).

OPIOID SIDE EFFECTS: **Constipation**

failure of prophylactic regimen

- **first rule out obstruction**
- **osmotic laxative**
- A bisacodyl suppository or sodium phosphate enema (eg, **Fleet**) is used for patients who are too nauseated to take oral cathartics. Disimpaction may be facilitated with oral mineral oil, glycerine suppositories, or saline enemas.
- Refractory constipation may respond to **oral naloxone** (1 to 12 mg), which acts as an antagonist at enteric opioid receptors. **Methylnaltrexone**, a peripherally acting opioid antagonist
- low dose of **neostigmine** (0.25 to 1.25 mg subcutaneously, repeated every 8 to 12 hours if necessary)

Gestione della stipsi: oppiaceo + naloxone



Gestione della stipsi



Methylnaltrexone (Relistor)

Drug type

- A peripheral-acting narcotic antagonist, opioid reversing agent

Indications

- Treatment of constipation caused by narcotic (opiate-type) medication for patients with advanced illness who have had poor responses to conventional laxative regimens.

Mechanism of action

- Peripheral mu-opioid receptor antagonist
- Limited ability to cross the blood-brain barrier (BBB)
- Methylnaltrexone reduces opioid-induced constipation without abolishing opioid-induced analgesia.

Dosage and administration

- Subcutaneous injectable solution
 - 12 mg/0.6 mL vial
- Opioid-induced constipation (after failure of laxatives)
 - Weight-based dosing:
 - 38–62 kg: 8 mg subcutaneously every other day
 - 62–114 kg: 12 mg subcutaneously every other day
 - <38 kg or >114 kg: 0.15 mg/kg subcutaneously every other day
 - Not to exceed one dose/24 h
- Renal impairment, severe (creatinine clearance [CrCl] <30 mL/min)
 - Give half-dose
 - Has not been studied in end stage renal impairment (dialysis dependent)

OPIOID SIDE EFFECTS: Nausea and vomiting

- Opioids have ***three emetogenic mechanisms***
 - chemoreceptor trigger zone
 - enhancing effect on vestibular sensitivity (with movement)
 - a slowing effect on gastric emptying (postprandial)
- While nausea is common, ***tolerance usually*** occurs quickly. Treatment is given as needed
- refractory constipation and impaction of stool must be considered and treated first.
- Changing from an oral to a ***subcutaneous opioid*** formulation may be helpful

MANAGEMENT OF OPIOID SIDE EFFECTS

Gestione della nausea e del vomito:

- **neurolettici:** fenotiazine (clorpromazina, proclorperazina); (Largactil, Stemetil)
- **butirrofenoni:** (aloperidolo, droperidolo) (Serenase, Xomolix)
- **anticolinergici:** scopolamina, atropina; (Buscopan, Atropina)
- **antistaminici:** prometazina; (Fargan)
- **procinetici:** metoclopramide; (Plasil)
- **cortisonici:** prednisone, metilprednisone, desametasone;
- **benzodiazepine:** lorazepam. (Tavor)

Dosing of some antiemetics

Drug	Dose		Route
Metoclopramide	10 mg QID	Plasil f e cp 10 mg	PO/IV
Prochlorperazine	10 mg QID	Stemetil cp 5 mg	PO/IV/IM
Promethazine	12.5-25 mg BID-QID	Farganesse cp 25 mg f. 50mg	IM/IV
Hydroxyzine	10-50 mg QID	Atarax cp 25 mg	PO
Ondansetron	8-32 mg in 1-4 divided doses	Zofran cp e f 4,8 mg	PO/IV

phenothiazine, antihistamine, or serotonin antagonist

FARMACI ADIUVANTI

Farmaci adiuvanti - definizione

Secondo la scala dell'OMS, “adiuvanti” sono quei farmaci che non sono specificamente degli analgesici ma che, nel contesto del dolore da cancro, ***possono contribuire all’ottenimento di una riduzione del dolore***

Farmaci adiuvanti

- **Corticosteroidi** (compressione nervosa, dolore osseo, edema peritumorale fibre nervose ed endocranico)
- **Antidepressivi** (depressione correlata al dolore, dolore neuropatico)
- **Anticonvulsivanti** (dolore neuropatico)
- **Sedativi** (controllo dell'ansia o dell'insonnia correlata a dolore, induzione del sonno, miorilassanti)
- **Bisfosfonati** (dolore in metastasi ossee, ipercalcemia)

I CORTICOSTEROIDI (I°)

- Sono considerati adiuvanti o co-analgesici
- Sono farmaci particolarmente impiegati nel dolore a ***patogenesi ossea, nella irritazione di nervi e/o di radici nervose, nell'ipertensione endocranica***
- La loro azione è legata alla inibizione della Fosfolipasi A2 (riducono assorbimento di Ca^{++} e riducono il riassorbimento osseo)
- Di più largo impiego sono quelli a migliore indice terapeutico: il Prednisone, il Metilprednisolone, ed il Desametasone.
- Effetti collaterali: miopatie, disordini metabolici, immunosoppressione, osteoporosi

I CORTICOSTEROIDI (II°)

- 1) Desametasone e.v. 10-20 mg ogni 6 ore (max 100 mg./die); **Soldesam f 4,8 mg**
- 2) Metilprednisolone 40-80 mg. e.v. ogni 6 ore

Urbason, Solumedrol f 40 mg

Antidepressivi

Antidepressivi triciclici

Amitriptilina, desipramina, nortriptilina: primi farmaci per cui si è dimostrata efficacia nel controllo del dolore associato a nevralgia post-herpetica e neuropatia diabetica. Scarsa maneggevolezza soprattutto nei pazienti anziani.

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI)

Paroxetina, fluoxetina, citalopram: non hanno dimostrato di avere efficacia nel controllo del dolore

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina e della noradrenalina (SSNRI)

Duloxetina, venlafaxina: efficaci nel trattamento di dolore neuropatico ed associato a fibromialgia. Migliore tollerabilità rispetto a triciclici

Antidepressivi

Antidepressivi triciclici

Amitriptilina, imipramina, nortriptilina: primi farmaci per cui si è dimostrata efficacia nel controllo del dolore associato a nevralgia postoperatoria e neuropatia diabetica. Scarsa maneggevolezza soprattutto nei pazienti anziani.

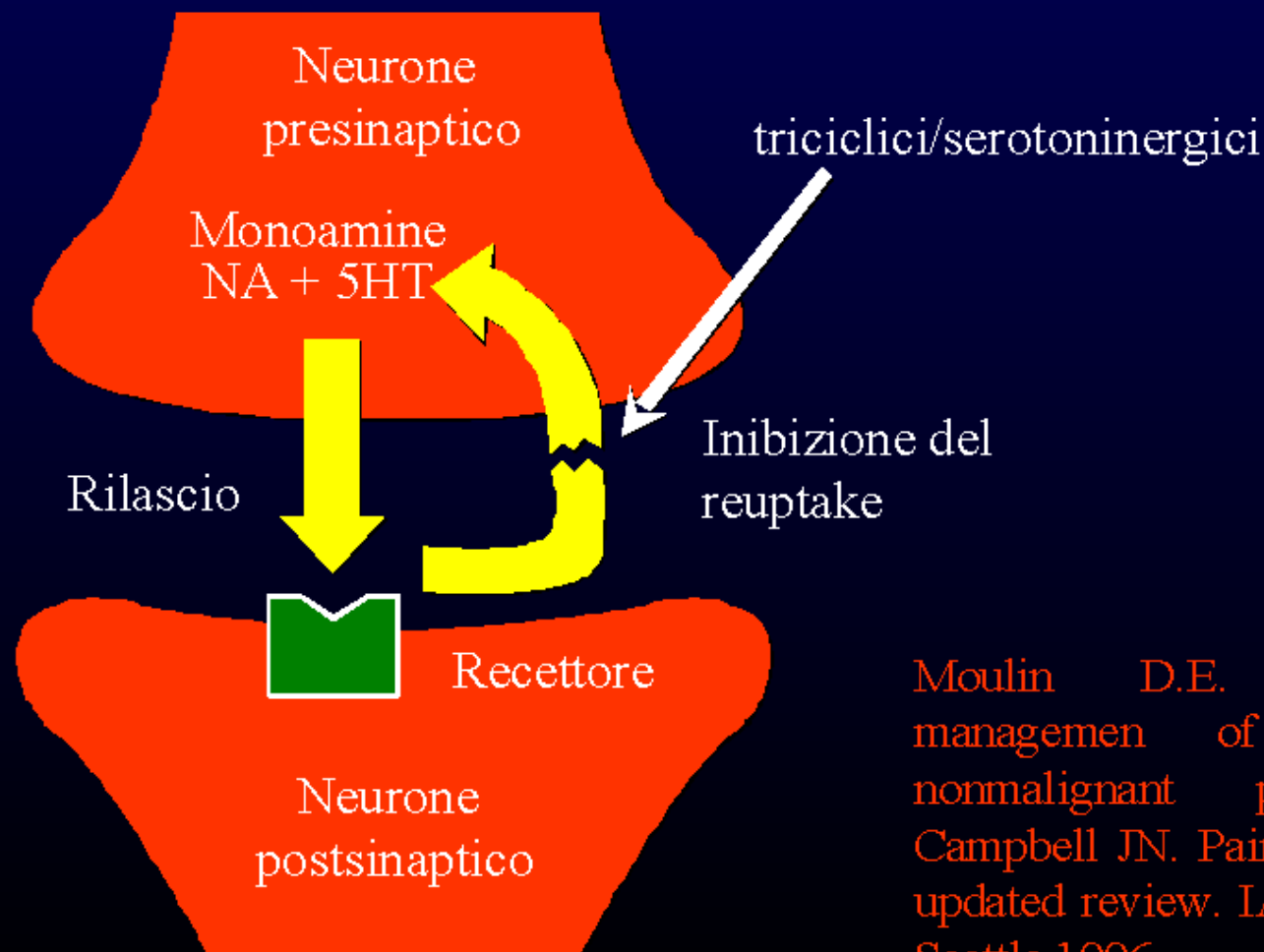
- **Amitriptilina (Laroxyl cp 10-25 mg, gtt)**
- **Nortriptilina (Noritren cp 10-25 mg)**
- **Imipramina (Tofranil cp 10,25 mg)**

Antidepressivi - meccanismo d'azione

- Incremento dell'effetto inibitorio sul dolore di Noradrenalina e Serotonina, rilasciate dalle vie discendenti inibitorie del midollo spinale;
- Blocco recettoriale postsinaptico ed effetto stabilizzante di membrana (blocco dei canali del sodio);
- Proprietà analgesiche indipendenti dagli effetti antidepressivi ed ansiolitici.

Antidepressivi

Meccanismo d'azione



Moulin D.E. Medical management of chronic nonmalignant pain. In Campbell JN. Pain 1996: an updated review. IASP Press, Seattle 1996.

Antidepressivi triciclici

Antidepressivi triciclici

- Meccanismo d'azione multipli
- Comparsa dell'effetto analgesico dopo un **periodo di latenza variabile**
 - Analgesia indipendente da effetto antidepressivo
- Miglioramento del sonno, disturbi d'ansia e depressione
- Effetti antimuscarinici
- Ridurre la dose per ridurre effetti collaterali ed avversi
- Considerare opportunità di una **valutazione cardiologica** prima della prescrizione
- Iniziare da **dosaggi molto bassi** con somministrazione **serale** ed aumentare sotto la guida della tollerabilità
- Grande variabilità inter-individuale nella risposta

Tricyclic antidepressants side effects

Bundle branch block and bifascicular block are relative contraindications, as is a history of seizures

- **Anticholinergic**
 - sedation,
 - constipation,
 - urinary retention and overflow incontinence,
 - tachycardia,
 - dry mouth,
 - blurred vision, dysphoria, and agitation
- Antihistaminergic
 - sedation
 - weight gain
- alpha-1 and alpha-2 adrenergic blockade
 - orthostatic hypotension and tachycardia

Antidepressivi di 2° generazione

SSRI

Inibitori selettivi del reuptake della serotonina

Fluoxetina

Sertralina

Paroxetina

Citalopram

Prozac 20 mg

Zoloft 50-100 mg

Sereupin 20 mg

Seropram 20-40 mg

Antidepressivi di 3° generazione

SNaRI

Inibitori del reuptake di serotonina e noradrenalina

Venlafaxina

Duloxetina

Efexor 37.5-75-150 mg

Xeristar cp 30,60 mg

NaSSA

Antidepressivi noradrenergici e serotoninergici specifici

Mirtazapina

Remeron 15-30 mg

NaRI

Inibitori del reuptake di noradrenalina

Reboxetina

Edronax 4 mg

Antiepilettici

- Postherpetic neuralgia
 - gabapentin*
 - pregabalin†
- Diabetic neuropathy
 - carbamazepine
 - phenytoin
 - gabapentin
 - lamotrigine
 - pregabalin†
- HIV-associated neuropathy
 - lamotrigine
- Trigeminal neuralgia
 - carbamazepine*
 - lamotrigine
 - oxcarbazepine
- Central poststroke pain
 - lamotrigine

Antiepileptic drug

Neuropathic pain condition

NNT

CI (95%)

Carbamazepine
 Carbamazepine
 Gabapentin
 Phenytoin
 Pregabalin
 Pregabalin
 Pregabalin

Trigeminal neuralgia
 Painful diabetic neuropathy
 Postherpetic neuralgia
 Painful diabetic neuropathy
 Postherpetic neuralgia
 Painful diabetic neuropathy
 Central neuropathic pain

2.5
 2.3
 3.2
 2.1
 3.9
 5
 5.6

2 – 3.4 [24]
 1.6 – 3.8 [24]
 2.4 – 5 [24]
 1.5 – 3.6 [24]
 3.1 – 5.1 [25]
 4 – 6.6 [25]
 3.5 – 14 [25]

Antiepilettici

Canali Na⁺

Fenitoina
Carbamazepina
Lamotrigina
Valproato

Canali Ca⁺⁺

Etosuccimide
Gabapentin
Pregabalin

Recettori GABA

Barbiturici
Benzodiazepine

Metabolismo GABA

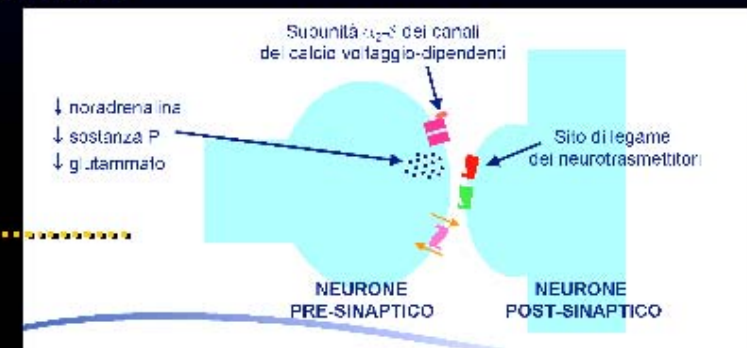
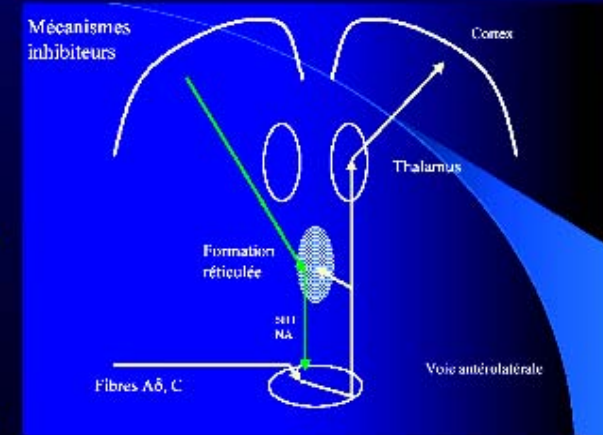
Gabapentin
Tiagabina
Vigabatrin
Valproato

Recettori glutammato

Felbamato
Topiramato
Carbamazepina

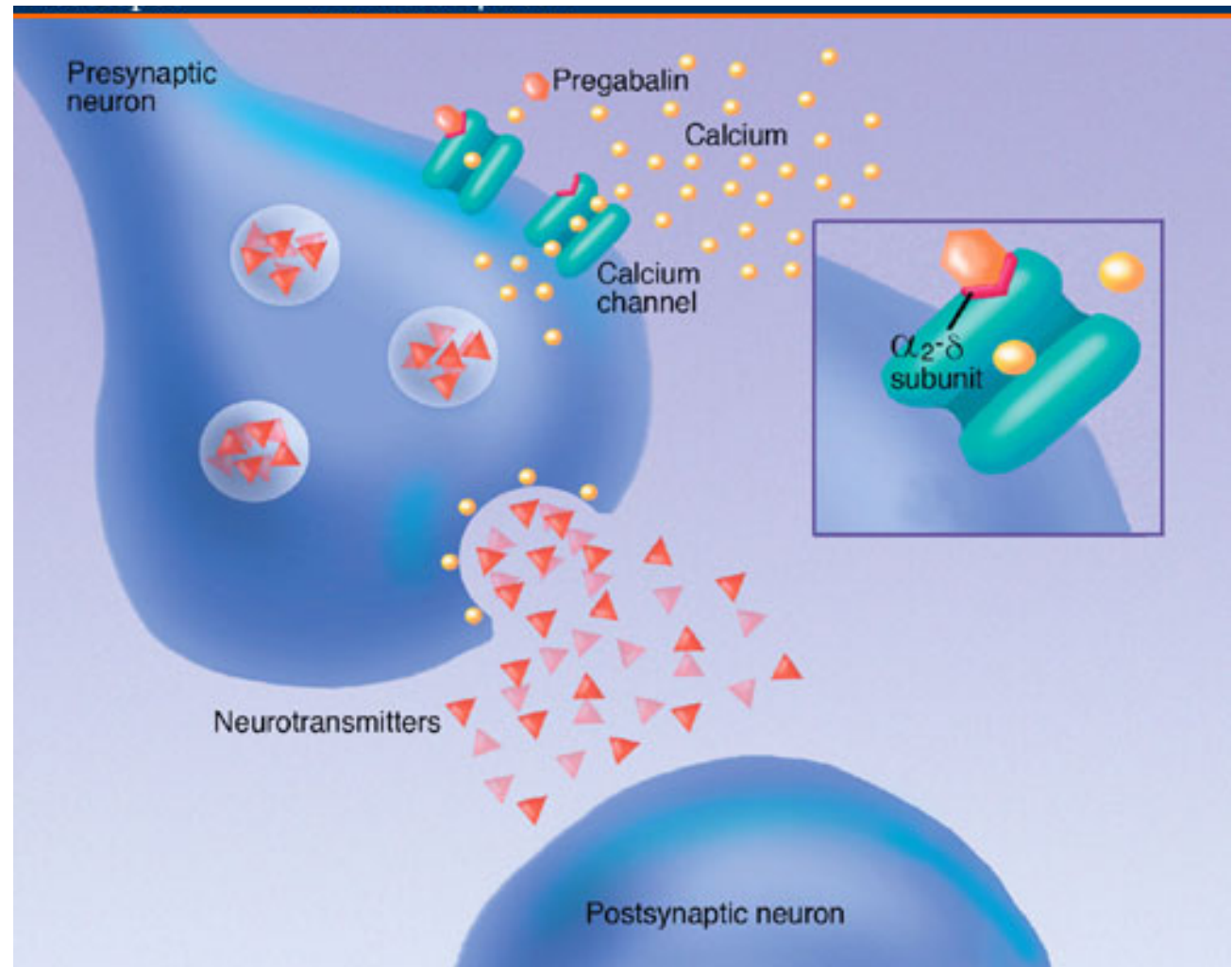
Metabolismo glutammato

Gabapentin



Antiepilettici

Pregabalin
Gabapentin



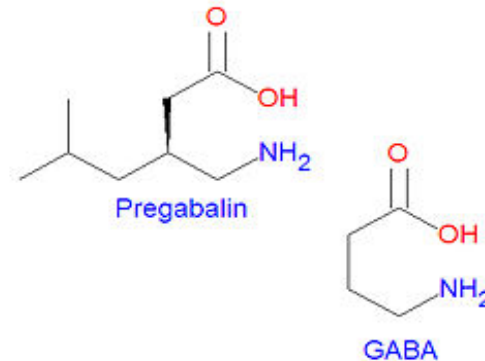
Legandosi alla subunità ***alfa2-delta del canale voltaggio dipendente per il calcio*** riducono l'ingresso del catione nel neurone e quindi l'eccitabilità neuronale ed il rilascio di neurotrasmettitore dal terminale.

Antiepilettici

Pregabalin (Lyrica 25,50,75,100,150 mg)

Indicazione e Dosaggio

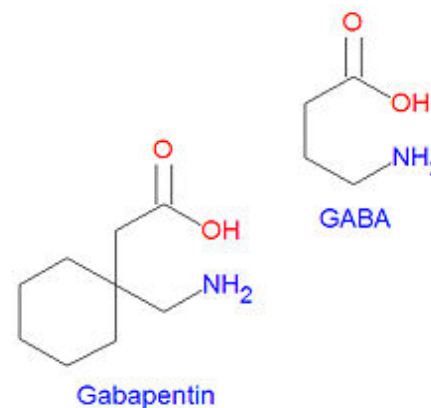
- Dolore neuropatico periferico e centrale negli adulti
- Iniziare con 150 mg/die, aumentare a 300 mg/die dopo 3-7 giorni secondo risposta e tollerabilità osservata nel paziente, aumentabile a 600 mg dopo ulteriori 7 giorni



Antiepilettici

Gabapentin (Neurontin 100,300,400 mg)

- Indicazione e Dosaggio
 - Trattamento del dolore neuropatico periferico
 - Schema classico= giorno 1: 300 mg – giorno 2: 300 mg bid – Giorno 3: 300 mg tid. Si può operare una titolazione più lenta. In base alla tollerabilità del paziente la dose può essere aumentata (incrementi di 300 mg ogni 3 giorni). Dose massima in soggetti sani 3600 mg/die.
- La Morfina ne aumenta la biodisponibilità



Antiepilettici

Carbamazepina (Tegretol 200,400 mg)

- Indicazione e Dosaggio
 - Nevralgie essenziali del trigemino.
 - Iniziare con 100 mg 2 volte al giorno aumentare lentamente fino alla scomparsa della sintomatologia dolorosa (in genere 200 mg/ 3 o 4 volte al giorno); ridurre gradualmente fino a raggiungere la dose di mantenimento minima efficace.
- Da segnalare:
 - Possibile monitoraggio concentrazioni plasmatiche in caso di necessità
 - Induzione di CYP3A4 e metabolizzato da CYP3A4
 - possibile tossicità ematologica importante (agranulocitosi, anemia aplastica): valutare quadro ematologico prima dell'inizio e durante il trattamento

Carbamazepine (Tegretol 200 -400mg)

- 100 mg twice daily the dose is escalated until pain is relieved, toxicity occurs, or the *safe serum concentration* ($12 \mu\text{g/mL}$) is exceeded.
- sedation, vertigo, ataxia, hyponatremia, nausea, and cutaneous reactions
- should have their complete blood counts and serum aminotransferases monitored

although the activity of anticonvulsants is generally limited, individual patients may respond dramatically

Gabapentin (Neurontin 100,300 100,300,400 mg)

- few side effects and no apparent drug interactions (serum concentrations do not to be monitored)
- 300 mg at bedtime, → 3600 mg per day

Pregabalin (Lyrica 25,50,75,100, 150,300 mg)

- Indicazione e Dosaggio
 - Dolore neuropatico periferico e centrale negli adulti
 - Iniziare con 150 mg/die, aumentare a 300 mg/die dopo 3-7 giorni secondo risposta e tollerabilità osservata nel paziente, aumentabile a 600 mg dopo ulteriori 7 giorni

MIORILASSANTI

- Tiocolchicoside : **MUSCORIL** cp 4 mg, cp orodisp 8 mg, f. 4 mg
- Tizanidina : **SIRDALUD** cp 2,4,6 mg
- Baclofene : **LIORESAL** cp 10, 25 mg
- Benzodiazepine
- Tossina Botulinica (spasticità) cp 4 mg, cp orodisp 8 mg, f. 4 mg

Insonnia

- ***BDZ ad emivita breve*** : Triazolam (Halcion)
- ***Non BDZ*** : Zolpidem (Stilnox), Zopiclone (Imovane 7.5 mg)
- ***Serotoninergici*** : Trazodone (Trittico), Mirtazapina (Remeron)
- ***Antistaminici*** : Idrossizina (Atarax)
- ***Neurolettici***: Quetiapina (Seroquel), Promazina (Talofen)

Ansia

- ***Citalopram*** : Seropram
- ***Sertralina*** : Zoloft
- ***Paroxetina***: Daparox, Sereupin

Delirium

- ***Prima scelta* : Haloperidol (Serenase, Haldol)**
- ***No BDZ*** (solo in caso di delirium da chinolonici o delirium tremens)
- ***Farmaci neurolettici atipici (MARTA: Multi acting Receptor Targeting Antipsychotics)***
 - Risperidone (Risperdal)
 - Quetiapina (Seroquel)
 - Olanzapina (Zyprexa)

Altri problemi.....

Prurito:

- **Paroxetina** (Sereupin)
- **Mirtazapina** (Remeron)

Fatigue:

- **Bupropione** (Zyban cp RP 150 mg; Wellbutrin cp RP 150,300 mg)

Bifosfonati

Indicazioni:

- Trattamento dell'ipercalcemia
- Trattamento del dolore da metastasi ossee
- Prevenzione delle complicanze scheletriche nei pz con metastasi ossee

Inibiscono l'attività degli osteoclasti, esercitano un effetto antinfiammatorio, possono provocare apoptosi degli osteoclasti

Vengono utilizzati (una volta al mese):

- **Pamidronato** (Aredia 60,90 mg ev in 1.2 ore)
- **Zolendronato** (Zometa 4 mg ev in 15-20 min)

Riassuntino.....

Farmaci per dolore moderato-severo

- *Morfina*
- *Ossicodone*
- *Metadone*
- *Fentanyl*
- *Buprenorfina*
- *Idromorfone*

Oppioidi disponibili in Italia per la terapia del dolore

- **Idromorfone** orale: Jurnista cp RP 4,8,16,32,64 mg (1 cp/24 ore)
- **Buprenorfina** : Temgesic subl (cp 0.2 mg), parenterale (fiale 0.3 mg), transdermica (Transtec 35,52.5,70 ug/hr ogni 72 -96 ore)
- **Morfina a breve rilascio orale** : Oramorph fialoidi 10 e 30 mg
- **Morfina a lento rilascio orale**: MS Contin 10,30,60,100 mg
- **Morfina parenterale** : morfina cloridrato fiale 10 mg
- **Ossicodone a breve rilascio (+325 mg paracetamolo)** : Depalgos 5, 10 , 20 mg
- **Ossicodone a lento rilascio** : Oxycontin cpr RP 5,10,20,40,80 mg (ogni 12 ore)
- **Ossicodone a lento rilascio + Naloxone** : Targin cp RP 5+2.5; 10+5;20+10 mg)
- **Metadone orale** (flaconi 5,10,20,60 mg), parenterale (Eptadone f. 10 mg)
- **Fentanyl TTS transdermico** : Durogesic , Matrifen 12,25,50,75,100 ug/hr ogni 72 hr
- **Fentanyl transmucosale** :
 - cp sublinguali : Abstral 100,200,300,400,600 ug
 - cp mucosa os : Effentora 100,200,400,600,800 ug
 - past mucosa os : Actiq 200,400,600,800,1200,1600 ug
 - Spray nasale : Instanyl (50,100,200 ug) , Pecfent (100,400 ug)

Route of administration

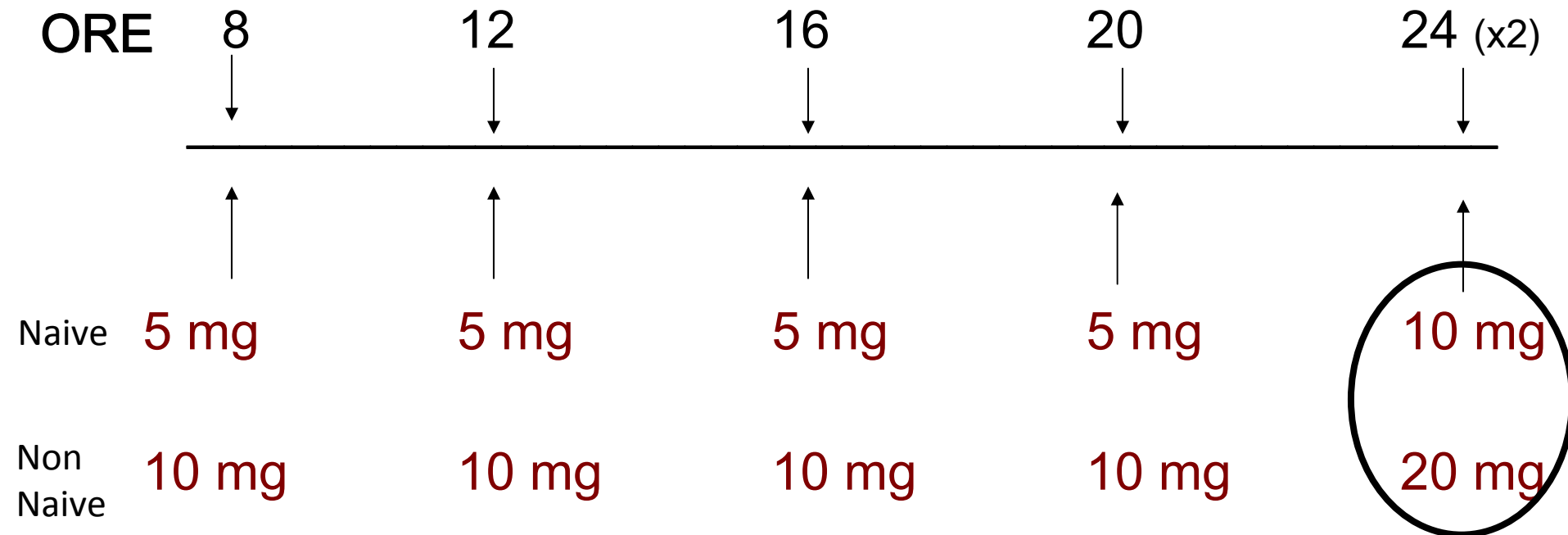
- **Oral (usual initial route)**
 - onset 20-90 m' peak effect lasts 3-6 h
 - Sustained-release preparations
- **Rectal** (may permit removal of drug: variations in drug bioavailability)
- **Oral transmucosal** ("lollipop" or concentrated solutions)
- **Parenteral:** (rapid onset)
 - Subcutaneous injection is preferred over intramuscular more painful.
 - Intravenous peak effect in 5 to 15 minutes, with a similarly shortened effect duration.
- **Topical morphine gel** (benign pressure ulcers and malignant ulcers)
- **Transdermal**

Tabella di equianalgesia

Dosi equianalgesiche di oppiacei per os e transdermici

Morfina orale mg/die	20	30	40	60	80	90	120	150	160	180	200	210	240
Ossicodone orale mg/die	10		20	30	40		60		80	90			120
Idromorfone orale mg/die	4		8	12	16		24		32		40		48
Tramadolo orale mg/die		150		300		400							
Buprenorfina TDS µg/h		17.5		35		52.5	70	87.5		105		122.5	140
Fentanil TTS µg/h		12		25		37	50	62		75		87	100
Ossicodone orale mg/die	10		20	30	40		60		80	90			120
PALEXIA mg/die	50		100	150	200	250	300		400		500		
Morfina orale mg/die	20	30	40	60	80	90	120	150	160	180	200	210	240
PALEXIA mg/die	50	100	150	200	250	300			500				

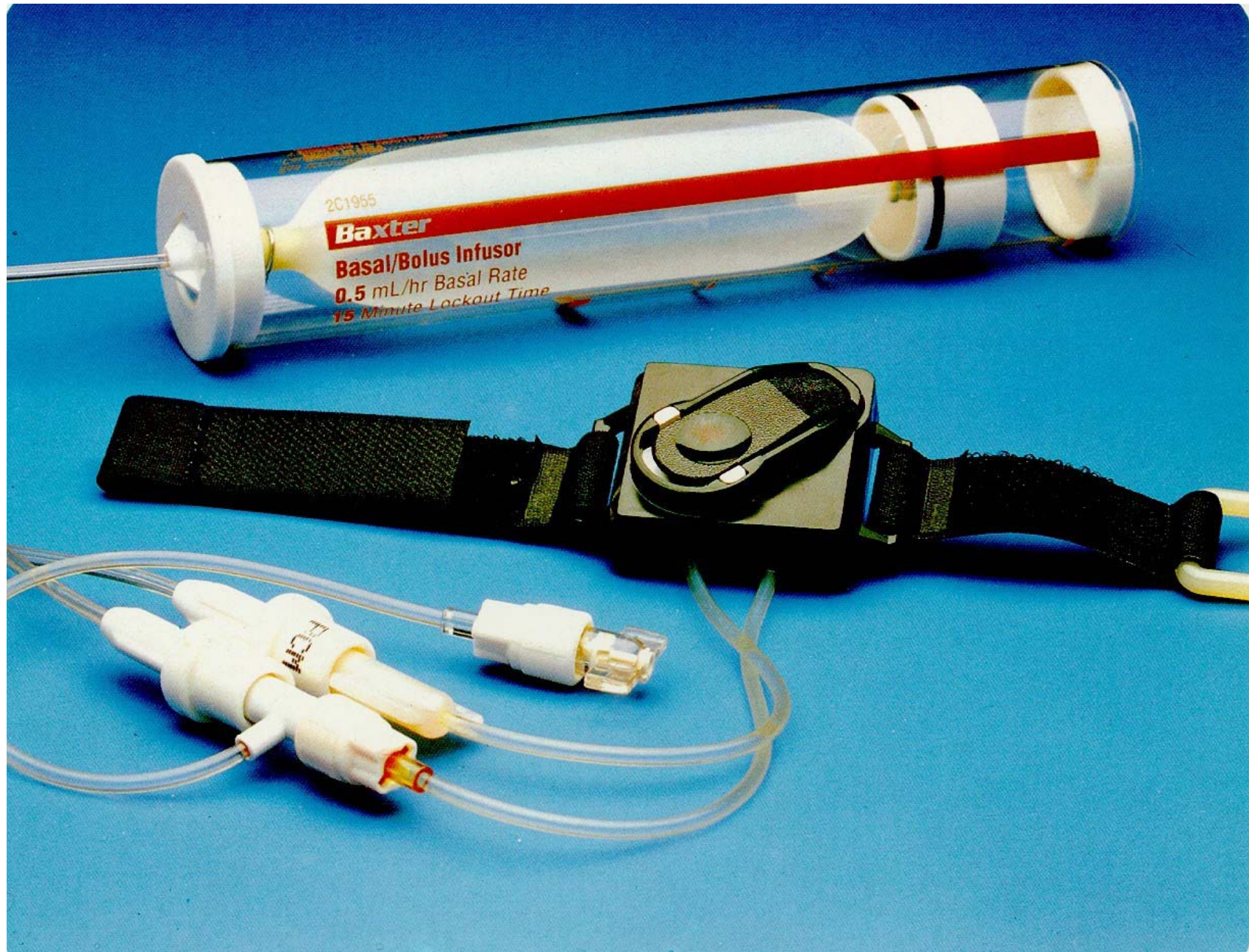
Schema posologico (Oramorph)



I pazienti che ricevono dosi di morfina a rilascio immediato ogni 4 ore, necessitano di una dose "doppia notturna"

VIA SOTTOCUTANEA: MODALITA' DI SOMMINISTRAZIONE

- - 1) ***Boli intermittenti*** ad orari fissi.
- - 2) ***Infusione continua*** con pompa.
- - 3) ***Boli autosomministrati*** dal malato con dosaggi fissi, intervalli di tempo e numero massimo di somministrazioni prestabilite, ***con pompa infusione programmata (PCA)***.
- - 4) ***Infusione continua con boli autogestiti (PCA)*** o somministrati dal personale paramedico.



Oppioidi disponibili in Italia per la terapia del dolore

- **Idromorfone** orale: Journista cp RP 4,8,16,32,64 mg (1 cp/24 hr)
- Buprenorfina : Temgesic subl (cp 0.2 mg), parenterale (fiale 0.3 mg), transdermica (Transtec 35,52.5,70 ug/hr ogni 72 -96 ore)
- Morfina a breve rilascio orale : Oramorph fialoidi 10 e 30 mg
- Morfina a lento rilascio orale: MS Contin 10,30,60,100 mg
- Morfina parenterale : morfina cloridrato fiale 10 mg
- **Ossicodone a breve rilascio (+325 mg paracetamolo) : Depalgos 5, 10 , 20 mg (ogni 6-8 ore)**
- **Ossicodone a lento rilascio : Oxycontin cpr RP 5,10,20,40,80 mg (ogni 12 ore)**
- **Ossicodone a lento rilascio + Naloxone : Targin cp RP 5+2.5; 10+5;20+10 mg)**
- **Metadone orale (flaconi 5,10,20,60 mg), parenterale (Eptadone f. 10 mg)**
- Fentanyl TTS transdermico : Durogesic , Matrifen 12,25,50,75,100 ug/hr ogni 72 hr
- Fentanyl transmucosale :
 - cp sublinguali : Abstral 100,200,300,400,600 ug
 - cp mucosa os : Effentora 100,200,400,600,800 ug
 - past mucosa os : Actiq 200,400,600,800,1200,1600 ug
 - Spray nasale : Instanyl (50,100,200 ug) , Pecfent (100,400 ug)

Oppioidi disponibili in Italia per la terapia del dolore

- Idromorfone orale: Jurnista cp RP 4,8,16,32,64 mg (1 cp/24 ore)
- **Buprenorfina** : Temgesic subl (cp 0.2 mg), parenterale (fiale 0.3 mg), **transdermica** (Transtec 35,52.5,70 ug/hr ogni 72 -96 ore)
- Morfina a breve rilascio orale : Oramorph fialoidi 10 e 30 mg
- Morfina a lento rilascio orale: MS Contin 10,30,60,100 mg
- Morfina parenterale : morfina cloridrato fiale 10 mg
- Ossicodone a breve rilascio (+325 mg paracetamolo) : Depalgos 5, 10 , 20 mg
- Ossicodone a lento rilascio : Oxycontin cpr RP 5,10,20,40,80 mg (ogni 12 ore)
- Ossicodone a lento rilascio + Naloxone : Targin cp RP 5+2.5; 10+5;20+10 mg)
- Metadone orale (flaconi 5,10,20,60 mg), parenterale (Eptadone f. 10 mg)
- **Fentanyl TTS transdermico** : Durogesic , Matrifen 12,25,50,75,100 ug/hr ogni 72 hr
- Fentanyl transmucosale :
 - cp sublinguali : Abstral 100,200,300,400,600 ug
 - cp mucosa os : Effentora 100,200,400,600,800 ug
 - past mucosa os : Actiq 200,400,600,800,1200,1600 ug
 - Spray nasale : Instanyl (50,100,200 ug) , Pecfent (100,400 ug)

OPIOID SIDE EFFECTS

- Nausea and vomiting
- Constipation
- Sedation and cognitive dysfunction
- Respiratory depression
- Myoclonus and hyperalgesia
- Pruritus

L'unico vero problema!

Attenzione all'
insufficienza renale!

Farmaci adiuvanti

- **Corticosteroidi** (compressione nervosa, dolore osseo, edema peritumorale fibre nervose ed endocranico)
- **Antidepressivi** (depressione correlata al dolore, dolore neuropatico)
- **Anticonvulsivanti** (dolore neuropatico)
- **Sedativi** (controllo dell'ansia o dell'insonnia correlata a dolore, induzione del sonno, miorilassanti)
- **Bisfosfonati** (dolore in metastasi ossee, ipercalcemia)

