

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

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

1. BUTILSCOPOLAMINA – IOSCINA BUTILBROMURO

SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA			USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE AUTORIZZARE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA			NOTE
Indicazione pediatrica RCP	Posologia pediatrica RCP	Determina con L 648/96 (2012)		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT Sì/No	BNF FOR CHILDREN 2016-2017	
<p>RIV: Pz>14 anni: Manifestazioni spastico-dolorose del tratto gastroenterico e genito-urinario. SUP: Pz>6 anni: Manifestazioni spastico-dolorose del tratto gastroenterico e genito-urinario.</p>	<p>CPR RIV: Pz>14 anni: Manifestazioni spastico-dolorose del tratto gastroenterico e genito-urinario: 1-2 compresse rivestite 3 volte al giorno. SUP: Manifestazioni spastico-dolorose del tratto gastroenterico e genito-urinario: Bambini tra i 6 e i 14 anni: occorre seguire esattamente la prescrizione medica. Pz>6 anni: 1 supposta 3 volte al giorno.</p>		<p>Somministrazione EV per ostruzione intestinale da peritonite in pazienti pediatrici oncologici.</p> <p>Somministrazione EV per riduzione delle secrezioni e del rantolo nella terminalità.</p>	<p>Tytgat GN. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain. <i>Drugs</i>. 2007;67(9):1343-57.</p> <p>Mercadante S et al. Medical treatment for inoperable malignant bowel obstruction: a qualitative systematic review. <i>J Pain Symptom Manage</i>. 2007 Feb;33(2):217-23.</p> <p>Miller M and Karwacki M: Management of the gastrointestinal tract in paediatric palliative medicine. OXFORD TEXTBOOK OF PALLIATIVE CARE FOR CHILDREN . Oxford University press 2 nd edition 2012..</p> <p>Albert RH. End-of-Life Care: Managing Common Symptoms. <i>Am Fam Physician</i>. 2017 Mar 15;95(6):356-361.</p> <p>Miller M and Karwacki M W. Management of the gastrointestinal tract in paediatric palliative medicine. OXFORD TEXTBOOK OF</p>	<p>No</p> <p>No</p>	<p>CPR: Pz>6 aa: Manifestazioni spastico dolorose del tratto gastroenterico. Pz 6-12 anni: 10 mg 3 volte/die. Pz 12-18 anni: 20 mg 4 volte die.</p> <p>Pz>1 mese: Eccessive secrezioni respiratorie e coliche intestinali nelle cure palliative. Pz 1 mese-2 anni: 300-500 microgrammi/kg (max. 5 mg) 3-4 volte die. Pz 2-5 anni: 5 mg 3-4 volte die. Pz 5-12 anni: 10 mg 3-4 volte die. Pz 12- 18 anni 10-20 mg 3-4 volte die.</p> <p>F: Pz>1 mese: Eccessive secrezioni respiratorie e coliche intestinali nelle cure palliative. Pz 1 mese-4 anni 300-500 microgrammi/kg (max. 5 mg) 3-4 volte die. Pz 5-12 anni 5-10mg 3-4 volte die. Pz 12-18 anni: 10-20 mg 3-4 volte die. Pz>2aa: Spasmi acuti e spasmi nelle procedure diagnostiche. Pz 2-6 anni: 5 mg ripetuti</p>	

				PALLIATIVE CARE FOR CHILDREN PALLIATIVE CARE FOR CHILDREN. Oxford University press 2 nd edition 2012.		dopo 30 minuti se necessario (potrebbe essere ripetuto più volte nell'endoscopia), max. 15 mg die. Pz 6–12 anni: 5–10mg ripetuti dopo 30 minuti se necessario (potrebbe essere ripetuto più volte nell'endoscopia), max. 30 mg die. Pz 12–18 anni: 20 mg ripetuti dopo 30 minuti se necessario (potrebbe essere ripetuto più volte nell'endoscopia), max. 80 mg die.	
--	--	--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

2. DESMEDETOMIDINA

SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA			USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE AUTORIZZARE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA			NOTE
Indicazione pediatrica RCP	Posologia pediatrica RCP	Determina con L 648/96 (2012)		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT Sì/No	BNF FOR CHILDREN 2016-2017	
<p>Analgo-sedazione procedurale al di fuori della Sala Operatoria (Not Operating Room Anestesia NORA) nel bambino con gestione difficile delle vie aeree e non bambino con disturbi convulsivi che deve essere sottoposto a studi diagnostici per localizzare i foci epilettogeni</p> <p>Analgo-sedazione del neonato e del bambino critico ricoverati in terapia intensiva, ventilati meccanicamente e scarsamente responsivi al trattamento analgo-sedativo convenzionale</p>	<p>Sedazione procedurale in NORA: EV dose da carico 1,5-2 mcg/Kg in 10 minuti ripetibile due volte e seguita da IC 1-2 mcg/Kg/h titolati sulla risposta del paziente e per tutta la durata della procedura.</p> <p>TI: EV continua senza dose da carico a partire da 0,2 mcg/Kg/h, titolando il dosaggio sulla risposta del paziente e secondo il livello di sedazione desiderato, fino ad un massimo di 1,4 mcg/Kg/h. (Gazzetta Ufficiale 7-1-2016)</p>	<p>Determina del 21.12.2015 pubblicata sulla Gazzetta Ufficiale del 7-1-2016</p>	<p>Controllo dei sintomi stressanti da patologia o procedura e difficoltà di addormentamento al di fuori della terapia intensiva in pazienti in cure palliative, come trattamento in situazioni non rispondenti alle terapie convenzionali.</p>	<p>Mahmoud M et al. Dexmedetomidine: review, update, and future considerations of paediatric perioperative and periprocedural applications and limitations. Br J Anaesth. 2015 Aug; 115(2):171-82.</p> <p>Sulton C et al. Pediatric Procedural Sedation Using Dexmedetomidine: A Report From the Pediatric Sedation Research Consortium. Hosp Pediatr. 2016 Sep;6(9):536-44.</p> <p>Ni J, Wei J, Yao Y, Jiang X, Luo L, Luo D. Effect of dexmedetomidine on preventing postoperative agitation in children: a meta-analysis. PLoS One. 2015 May 21;10(5):e0128450. doi: 10.1371/journal.pone.0128450. eCollection 2015.</p> <p>Weerink MAS, Struys MMRF, Hannivoort LN, Barends CRM, Absalom AR, Colin P. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine. Clin Pharmacokinet 2017</p>	<p>No</p>	<p>Non presente il farmaco nel BNF</p>	<p>La potenza analgesica è limitata ed in caso di dolore severo la desmedetomidina va utilizzata in associazione ad altro farmaco analgesico.</p>

			<p>Via di somministrazione endonasale.</p>	<p>Aug;56(8):893-913.</p> <p>Alexopoulou C, Kondili Ea, Diamantaki E, Psarologakis C, Kokkini Sa, Bolaki M, Georgopoulos D. Effects of Dexmedetomidine on Sleep Quality in Critically Ill Patients. Anesthesiology 2014 Oct;121(4):801-807.</p> <p>Cozzi G et al. Intranasal Dexmedetomidine for Procedural Sedation in Children, a Suitable Alternative to Chloral Hydrate. Paediatr Drugs. 2017 Apr;19(2):107-111.</p>	<p>No</p>		
--	--	--	--------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------	--	--

3. FENTANILE

SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA			USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE AUTORIZZARE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA			NOTE
Indicazione pediatrica RCP	Posologia pediatrica RCP	Determina con L 648/96 (2012)		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT Sì/No	BNF FOR CHILDREN 2016-2017	
<p>Premedicazione per qualunque tipo di anestesia (anche locale) sia nel decorso postoperatorio come durante l'intervento.</p>	<p>Pz. 2-11 anni: vedi Appendice A. Pz. 12-17 anni: IM: 0,1-0,2 mg (2-4 ml) pro-dose. EV: 0,4-0,8 mg. Neuroleptoanalgesia: Preanestesia: IM: 0,1 mg di fentanil e 5 mg droperidolo 30'-60' prima dell'intervento. Trattamento dolore post-operatorio: Identica somministrazione serve, pro/dose.</p> <p>Induzione: EV: 50-100 ml di una soluzione preparata diluendo il contenuto di 10 fiale (pari a 1 mg) di Fentanest e 2 flaconi (pari a 50 mg) di droperidolo in 500 ml di soluzione glucosata al 5%. EV diretta: Induzione: - Fentanil 0,4 mg (8 ml); droperidolo 20 mg (8 ml). Inizio dell'incisione e mantenimento - al bisogno: fentanest 0,025 mg.</p>		<p>Uso per via transcutanea, EV per la gestione del dolore acuto e/o cronico da patologia oncologica e non, in minori in CPP</p> <p>Uso trans mucoso per dolore incidente/breakthrough pain/dolore procedurale nei minori in CPP</p>	<p>Collins JJ et al. Transdermal Fentanyl in children with cancer pain: feasibility, tolerability and pharmacokinetic correlates. J pediatr 1999;134:319-23 Finkel JC et al. Transdermal Fentanyl in the management of children with chronic severe pain. 2015; 2005:104(12):2847-857</p> <p>Zernikow B et al. Transdermal Fentanyl in childhood and adolescence: a comprehensive Literature review. J Pain 2007; 8(3):187-192</p> <p>Drake R, Hain R. Pain-Pharmacological management. OXFORD TEXTBOOK OF PALLIATIVE CARE FOR CHILDREN . Oxford University press 2006</p> <p>Zernikow B, et al. Pediatric palliative care: use of opioids for the management of pain. Paediatr Drugs. 2009;11(2):129-51.</p> <p>Mystakidou K, et al. Oral transmucosal fentanyl</p>	<p>Sono presenti 81 RCT che riguardano pazienti da 0-18 anni (fonte: Fontiguerra et al Arch Dis Child 2010; 95:749-753.</p> <p>Zeppetella G, Davies AN. : Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients.</p>	<p>Dolore cronico intrattabile non in terapia con un oppioide maggiore. TRANSDERMICO in pazienti 16-17 anni...</p> <p>Dolore cronico intrattabile già in terapia con un oppioide maggiore TRANSDERMICO In pazienti 2-17 anni ... Breakthrough pain in pazienti in terapia con oppioidi per dolore cronico da cancro OS CON CPR in pazienti 16-17 anni ...</p> <p>Analgesia e induzione dell'anestesia, in respiro spontaneo, durante intervento EV in pazienti 1 mese-11 anni ... 12-17 anni ...</p> <p>Analgesia e induzione dell'anestesia, in ventilazione assistita, durante l'intervento IV in pazienti neonati.. 1 mese-11 anni... 12-17 anni ...</p> <p>Analgesia e depressione respiratoria in terapia intensiva in ventilazione assistita IV in pazienti neonati...</p>	<p>Per la somministrazione transdermica si raccomanda di non manipolare il cerotto</p> <p>Una parziale richiesta di introduzione alle L 628 già sottoposta a luglio 2016, ma attualmente senza determina di conferma "Neonati e Bambini: Analgesia per procedure, anche di breve durata ; Controllo del dolore postoperatorio Sedazione per ventilazione assistita; Analgesia epidurale"</p>

				<p>citrate: overview of pharmacological and clinical characteristics. Drug Deliv. 2006 Jul-Aug;13(4):269-76</p> <p>Friedrichsdorf SJ, Postier A. Management of breakthrough pain in children with cancer, J Pain Research, 2014; 7: 117-123.</p> <p>Zeppetella G, Davies AN. : Opioids for the management of breakthrough pain in cancer patients. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 21;(10):CD004311. (adulti).</p> <p>Drake R et al. Pharmacological approaches to pain: Simple analgesics and opioids. OXFORD TEXTBOOK OF PALLIATIVE CARE FOR CHILDREN . Oxford University press 2nd edition 2012.</p>	<p>Cochrane Database Syst Rev. 2013 Oct 21;(10):CD004311. (adulti).</p>	<p>bambini....</p>	
--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------	--------------------	--

4. GABAPENTIN

SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA			USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE AUTORIZZARE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA			NOTE
Indicazione pediatrica RCP	Posologia pediatrica RCP	Determina con L 648/96 (2012)		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT Sì/No	BNF FOR CHILDREN 2016-2017	
<p>Pz.> 6 anni: Terapia aggiuntiva nel trattamento di attacchi epilettici parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria. Pz.> 12 anni: monoterapia nel trattamento delle convulsioni parziali in presenza o in assenza di generalizzazione secondaria.</p>	<p>Pz.> 12 anni: l'intervallo posologico efficace è stato 900-3600 mg/die. Il trattamento può essere avviato attraverso una titolazione del dosaggio (vedi Appendice A) o somministrando 300 mg tre volte al giorno il primo giorno di trattamento. Successivamente, in base alla risposta ed alla tollerabilità del singolo paziente, la dose può essere ulteriormente aumentata di 300 mg/die alla volta ogni 2-3 giorni fino ad un massimo di 3600 mg/die. Il tempo minimo entro il quale raggiungere la dose di 1800 mg/die è una settimana, per la dose da 2400 mg/die è un totale di 2 settimane e per 3600 mg/die è un totale di 3 settimane. (max. 4800 mg/die deve essere suddivisa in tre somministrazioni singole il massimo intervallo tra le dosi non deve superare le 12 ore). Pz.>= 6 anni: Dose iniziale: 10-15 mg/kg/die e la dose efficace viene raggiunta aumentando la titolazione in un arco di tempo di circa tre giorni. La dose efficace è 25-35 mg/kg/die. (max. 50 mg/kg/die suddivisa in tre somministrazioni singole e il massimo intervallo tra le dosi non deve superare le 12 ore).</p>		<p>Dolore neuropatico o misto in bambini in cure palliative, di età superiore a 2 anni.</p>	<p>Friedrichsdorf SJ et al. Pain reporting and analgesia management in 270 children with a progressive neurologic, metabolic or chromosomally based condition with impairment of the central nervous system: cross-sectional, baseline results from an observational, longitudinal study. J Pain Res. 2017;10:1841-1852.</p> <p>Brown SC et al. A randomized controlled trial of amitriptyline versus gabapentin for complex regional pain syndrome type I and neuropathic pain in children Scandinavian Journal of Pain 2016; 13:156-63. Cooper TE Antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain in children and adolescents. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Aug 5;8:CD012536.</p> <p>Kaul I et al. Use of gabapentin and pregabalin for pruritus and neuropathic pain associated with major burn injury: A retrospective chart</p>	<p>Brown SC et al. . Cochrane Database Syst Rev. 2017 Aug 5;8:CD012536.</p>		

				<p>review. Burns. 2017 Aug 16. pii: S0305-4179(17)30406-0.</p> <p>Butkovic D et al. Experience with gabapentin for neuropathic pain in adolescents: report of five cases. Paediatr Anaesth. 2006;16(3):325-9.</p> <p>Mc Cullock R. Pharmacological approaches to pain. 3: Adjuvants for neuropathic and bone pain. OXFORD TEXTBOOK OF PALLIATIVE CARE FOR CHILDREN . Oxford University press 2nd edition 2012.</p>			
--	--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

5. KETAMINA

SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA			USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE AUTORIZZARE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA			NOTE
Indicazione pediatrica RCP	Posologia pediatrica RCP	Determina con L 648/96 (2012)		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT Sì/No	BNF FOR CHILDREN 2016-2017	
		Utilizzo per somministrazione ev, im, er e infusione continua. Utilizzo per induzione e mantenimento dell'anestesia generale dall'età neonatale e in premedicazione sopra 1 mese.	Utilizzo in pazienti in CPP per la gestione di dolore procedurale o neuropatico/misto non rispondente ad altra terapia, da solo o in associazione/sostituzione ad analgesici oppioidi	<p>Bredlau AL et al. , Oral ketamine for children with chronic pain: a pilot phase 1 study. J Pediatr. 2013 Jul;163(1):194-200.e1.</p> <p>Bredlau AL et al. Ketamine for pain in adults and children with cancer: a systematic review and synthesis of the literature. Pain Med. 2013 Oct;14(10):1505-17.</p> <p>Tawfic QA. A review of the use of ketamine in pain management. J Opioid Manag. 2013 Sep-Oct;9(5):379-88.</p> <p>Grunwell JR et al. Pediatric Procedural Sedation Using the Combination of Ketamine and Propofol Outside of the Emergency Department: A Report From the Pediatric Sedation Research Consortium. Pediatr Crit Care Med. 2017 Aug;18(8):e356-e363. doi: 10.1097/PCC.0000000000001246.</p>	Bredlau AL et al. , Oral ketamine for children with chronic pain: a pilot phase 1 study. J Pediatr. 2013 Jul;163(1):194-200.e1.		

			<p>Somministrazione per via endonasale</p>	<p>Poonai N, et al. Intranasal ketamine for procedural sedation and analgesia in children: A systematic review. PLoS One. 2017 Mar 20;12(3):e0173253.</p> <p>Mehran M et al. Effect of Intranasal Sedation Using Ketamine and Midazolam on Behavior of 3-6 Year-Old Uncooperative Children in Dental Office: A Clinical Trial. J Dent (Tehran). 2017 Jan;14(1):1-6.</p> <p>Scheier E et al. Intranasal ketamine proved feasible for pain control in paediatric care and parental support was high. Acta Paediatr. 2017 Jun 24.</p> <p>Carr DB et al. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Pain. 2004 Mar;108(1-2):17-27.</p>	<p>Carr DB et al. Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. Pain. 2004 Mar;108(1-2):17-27.</p>		
--	--	--	--------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--

6. KETOROLAC							
SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA			USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE AUTORIZZARE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA			NOTE
Indicazione pediatrica RCP	Posologia pediatrica RCP	Determina con L 648/96 (2012)		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT Sì/No	BNF FOR CHILDREN 2016-2017	
<p>La sicurezza e l'efficacia nei bambini non è stata stabilita. L'uso del farmaco è pertanto controindicato al di sotto di 16 anni.</p> <p><u>CPR e GTT</u>: indicato nel trattamento a breve termine (max 5 giorni) del dolore post-operatorio di grado moderato.</p> <p><u>EV</u>: somministrato per via im o ev e indicato nel trattamento a breve termine (max due giorni) del dolore acuto postoperatorio di grado moderato-severo.</p>	<p>Non autorizzato come analgesico al di sotto di 16 anni.</p>	<p>Utilizzo per il trattamento del dolore acuto per OS e IM a partire da 16 anni di vita, EV a partire da 6 mesi.</p>	<p>Utilizzo per os e sublinguale in età 4-15 aa e per un periodo massimo di 5 gg, in pazienti in CPP senza accesso vascolare, per gestione di dolore acuto nocicettivo episodico moderato/severo, quale integrazione di altra analgesia se non efficace, in corso di patologia eleggibile alle CPP sia in fase di terminalità.</p>	<p>Dancel R et al. Acute Pain Management in Hospitalized Children. Rev Recent Clin Trials. 2017 Aug 16.</p> <p>Plapler PG et al. Double-blind, randomized, double-dummy clinical trial comparing the efficacy of ketorolac trometamol and naproxen for acute low back pain. Drug Des Devel Ther. 2016 Jun 17; 10:1987-93.</p> <p>Neri E et al. Sublingual ketorolac versus sublingual tramadol for moderate to severe post-traumatic bone pain in children: a double-blind, randomised, controlled trial. Arch Dis Child 2013; 98: 721-4.</p> <p>Di Massa A et al. Ketorolac for paediatric postoperative pain. A review. Minerva Anesthesiol. 2000 Oct;66(10):749-56</p> <p>Marzuillo P, Calligaris L, Amoroso S, Barbi E. Narrative review shows that the short-term use of ketorolac is safe and effective in the</p>	<p>Neri E et al. Sublingual ketorolac versus sublingual tramadol for moderate to severe post-traumatic bone pain in children: a double-blind, randomised, controlled trial. Arch Dis Child 2013; 98: 721-4</p>	<p>Non supportata</p>	<p>Si suggerisce di assicurare buona idratazione e di associare un inibitore di pompa vista la situazione stressante e la probabile politerapia. (Yang M et al. Proton pump inhibitors for preventing non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal toxicity: a systematic review. Curr Med Res Opin. 2017 Jun;33(6):973-980.)</p>

				management of moderate-to-severe pain in children. Acta Paediatr 2017 Dec 16. doi: 10.1111/apa.14189.			
--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

7. LIDOCAINA

SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA			USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE AUTORIZZARE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA			NOTE
Indicazione pediatrica RCP	Posologia pediatrica RCP	Determina con L 648/96 (2012)		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT Sì/No	BNF FOR CHILDREN 2016-2017	
INIET: Anestesi periferiche e loco regionali, interventi conservativi e chirurgici in odontostomatologia	INIET: dose massima raccomandata 20 ml (soluzione 20mg/ml), la posologia deve essere opportunamente ridotta nei bambini.		<p>Uso in aerosol per il trattamento della tosse refrattaria ad altre terapie, in caso di metastasi polmonari</p> <p>Uso endovenoso per il trattamento del dolore neuropatico in pazienti in CPP non rispondenti alle terapie convenzionali.</p>	<p>Slaton RM et al. Evidence for therapeutic uses of nebulized lidocaine in the treatment of intractable cough and asthma. Ann Pharmacother. 2013 Apr;47(4):578-85.</p> <p>Decco ML et al. Nebulized lidocaine in the treatment of severe asthma in children: a pilot study. Ann Allergy Asthma Immunol. 1999 Jan;82(1):29-32.</p> <p>Truesdale K, Jurdi A. Nebulized lidocaine in the treatment of intractable cough. Am J Hosp Palliat Care. 2013 Sep;30(6):587-9.</p> <p>Molassiotis A et al. Symptomatic Treatment of Cough Among Adult Patients With Lung Cancer: CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2017 Apr;151(4):861-874.</p> <p>Hutson P et al. Intravenous lidocaine for neuropathic pain: a retrospective analysis of tolerability and efficacy. Pain Med. 2015</p>	No		

				<p>Mar;16(3):531-6.</p> <p>Kajjume T et al. Continuous intravenous infusion of ketamine and lidocaine as adjuvant analgesics in a 5-year-old patient with neuropathic cancer pain. J Palliat Med. 2012 Jun;15(6):719-22.</p>			
--	--	--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

8. MIDAZOLAM

SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA			USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE AUTORIZZARE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA			NOTE
Indicazione pediatrica RCP	Posologia pediatrica RCP	Determina con L 648/96 (2012)		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT Sì/No	BNF FOR CHILDREN 2016-2017	
<p>F: SEDAZIONE CONSCIA prima e durante procedure diagnostiche o terapeutiche con o senza anestesia locale; ANESTESIA: Premedicazione prima dell'induzione dell'anestesia, SEDAZIONE IN TERAPIA INTENSIVA. SOL: Pz. 3 mesi-18 anni: Trattamento di crisi convulsive acute prolungate Pz. > 1 mese: Trattamento dello stato di male epilettico o delle crisi subentranti</p>	<p><u>Sedazione conscia:</u> i.v. pazienti 6 mesi-5 anni Dose iniziale: 0,05 – 0,1 mg/kg Dose totale: < 6 mg</p> <p>i.v. in pazienti 6 - 12 anni Dose iniziale: 0,025–0,05 mg/kg Dose totale: < 10 mg rettale > 6 mesi: 0,3 – 0,5 mg/Kg i.m. 1–15 anni: 0,005 – 0,15 mg/kg</p> <p><u>Premedicazione in anestesia:</u> rettale > 6 mesi 0,3 – 0,5 mg/kg i.m. 1 – 15 anni 0,08 – 0,2 mg/kg</p> <p><u>Sedazione in terapia intensiva:</u> i.v. in neonati < 32 settimane di età gestazionale 0,03 mg/kg/h i.v. in neonati > 32 settimane e bambini fino a 6 mesi 0,06 mg/kg/h i.v. in pazienti di età > 6 mesi</p> <p>Dose di carico: 0,05 – 0,2 mg/Kg Dose di mantenimento: 0,06 – 0,12 mg/kg/h</p>		<p>Uso intranasale per minore invasività e rapidità di somministrazione in assenza di accesso venoso, anche in caso di urgenza in pazienti in CPP di età superiore a 1 mese.</p>	<p>Tsze DS et al. Optimal Volume of Administration of Intranasal Midazolam in Children: A Randomized Clinical Trial. <i>Ann Emerg Med.</i> 2017 May;69(5):600-609.</p> <p>Nemeth M et al. Intranasal Analgesia and Sedation in Pediatric Emergency Care-A Prospective Observational Study on the Implementation of an Institutional Protocol in a Tertiary Children's Hospital. <i>Pediatr Emerg Care.</i> 2017 Jan 24. [Epub ahead of print]</p> <p>Jain P et al. Efficacy and safety of anti-epileptic drugs in patients with active convulsive seizures when no IV access is available: Systematic review and meta-analysis. <i>Epilepsy Res.</i> 2016 May;122:47-55.</p> <p>Glauser T et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in</p>	<p>Tsze DS et al. Optimal Volume of Administration of Intranasal Midazolam in Children: A Randomized Clinical Trial. <i>Ann Emerg Med.</i> 2017 May;69(5):600-609.</p>	<p>BUCCALE: Neonati: 300 mcg/Kg, ripetuto se necessario una volta dopo 10 min se necessario.</p> <p>Pz. 1–6 mesi: 300 mcg/Kg (max. 2.5 mg), ripetuto se necessario dopo 10 MIN se necessario.</p> <p>EV: Neonati: inizialmente 150–200 mcg/Kg seguito da infusione continua di 60 mcg/Kg/h (aumentato da 60 mcg/Kg/h ogni 15 min fino al controllo della crisi); max. 300 mcg/Kg/h.</p> <p>Pz. 1 mese–18 anni: inizialmente 150–200 mcg/Kg seguita da infusione continua di 60 mcg/Kg/h (aumentata da 60 mcg/Kg/h ogni 15 min fino al controllo della crisi); max. 300 mcg/Kg/h</p> <p>RETTALE: pazienti 6 mesi – 11 anni: 300-500 mcg/Kg</p> <p>Stato epilettico (buccale, ev)</p>	

			<p>Uso endovenoso per la gestione di sintomi da distress non doloroso nella fase di terminalità</p>	<p>Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. Epilepsy Curr. 2016 Jan-Feb;16(1):48-61.</p> <p>Chiaretti A et al. Intranasal lidocaine and midazolam for procedural sedation in children. Arch Dis Child. 2011 Feb;96(2):160-3.</p> <p>Korzeniewska-Eksterowicz A, Przysło Ł, Fendler W, Stolarska M, Młynarski W. Palliative sedation at home for terminally ill children with cancer. J Pain Symptom Manage. 2014 Nov;48(5):968-74.</p> <p>Postovsky S, Moaed B, Krivoy E, Ofir R, Ben Arush MW. Practice of palliative sedation in children with brain tumors and sarcomas at the end of life. Pediatr Hematol Oncol. 2007 Sep;24(6):409-15.</p> <p>Cowan JD, Walsh D. Terminal sedation in palliative medicine--definition and review of the literature. Support Care Cancer. 2001 Sep;9(6):403-7</p> <p>Wolfe J, Hinds PS, Sourkes BM. Textbook of interdisciplinary pediatric palliative care. Elsevier Saunders 2011.</p>	No	<p>Crisi convulsive febbrili (buccale, ev) Sedazione conscia per procedure (os, buccale, rettale, ev) Premedicazione (os, rettale) Induzione dell'anestesia (ev lenta) Sedazione in pazienti in terapia intensiva (ev lenta seguita da ic)</p>	
--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

9. ONDANSETRON

SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA			USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE AUTORIZZARE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA			NOTE
Indicazione pediatrica RCP	Posologia pediatrica RCP	Determina con L 648/96 (2012)		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT Sì/No	BNF FOR CHILDREN 2016-2017	
<p>CPR RIV, CPR ORO, SCIR, F: Pz≥6 mesi: Controllo della nausea e del vomito indotti da chemioterapia (CINV). F:Pz≥1 mese: Prevenzione e trattamento della nausea e del vomito post-operatori PONV</p>	<p>CPR, SCIR, F:CINV: bambini ≥6 mesi e negli adolescenti:La dose per il CINV può essere calcolata in base alla superficie corporea (BSA) o in base al peso: Dosaggio in funzione della BSA: <0,6 m2: Giorno 1 (a,b): 5 mg/ m2 e.v. e 2 mg sciroppo dopo 12 ore, Giorni 2-6 (b) :2 mg sciroppo ogni 12 ore. ≥0,6 m2 Giorno 1 (a,b) 5 mg/ m2 e.v. e 4 mg sciroppo o compresse dopo 12 ore Giorni 2-6 (b) 4 mg sciroppo o compresse ogni 12 ore. NB: la dose endovenosa non deve superare gli 8 mg. La dose totale giornaliera non deve superare la dose per adulti di 32 mg. Dosaggio in base al peso corporeo: ≤10 kg Giorno 1 (a,b) Fino a tre dosi da 0.15 mg/kg ogni 4 ore Giorni 2-6 (b) 2 mg sciroppo ogni 12 ore>10 kg Giorno 1 (a,b) Fino a tre dosi da 0.15 mg/kg ogni 4 ore Giorni 2-6 (b) 4 mg sciroppo o compresse ogni 12 ore. F: Prevenzione della nausea e del vomito post-operatorio (PONV): Bambini di età ≥1 mese e adolescenti: Per la prevenzione del PONV nei pazienti pediatrici sottoposti ad intervento chirurgico in anestesia generale, ondansetron può essere somministrato in dose</p>		<p>Controllo della nausea e del vomito in corso di terapia con oppioidi in pazienti in cure palliative in età ≥ 6 mesi</p>	<p>Jitpakdee T et al. Strategies for preventing side effects of systemic opioid in postoperative pediatric patients. Paediatr Anaesth 2014 Jun;24(6):561-8. doi: 10.1111/pan.12420.</p> <p>Engelman E et al. How much does pharmacologic prophylaxis reduce postoperative vomiting in children? Calculation of prophylaxis effectiveness and expected incidence of vomiting under treatment using Bayesian meta-analysis. Anesthesiology 2008; 109:1023-1035.</p> <p>Gomez-Arnau JI et al. Postoperative nausea and vomiting and opioid-induced nausea and vomiting guidelines for prevention and treatment. Rev Exp Anesthesiol Reanim 2010; 57:508-524.</p> <p>Culy CR, Bhana N, Plosker GL. Ondansetron: a review of its use as an antiemetic in children. Paediatr Drugs 2001; 3:441-79.</p>	<p>Binstock W et al. The effect of premedication with OTFC, with or without ondansetron, on postoperative agitation, and nausea and vomiting in pediatric ambulatory patients. Pediatr Anesthesia 2004; 14:759-767.</p>		<p>Il farmaco deve essere utilizzato con cautela in caso di documentate cardiopatie aritmogene e nei casi di concomitante uso di farmaci che allungano l'intervallo Q-T. E' documentato che in un uso in cronico l'ondansetron può ridurre l'efficacia analgesica del tramadolo (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25490944)</p>

	<p>singola, tramite iniezione endovenosa lenta (in non meno di 30 secondi), ad una dose di 0,1 mg/kg fino ad una dose massima di 4 mg sia prima, durante o dopo l'induzione dell'anestesia, o dopo l'intervento chirurgico. Per il trattamento del PONV nei pazienti pediatrici sottoposti ad intervento chirurgico in anestesia generale, ondansetron può essere somministrato in dose singola, tramite iniezione endovenosa lenta (in non meno di 30 secondi), ad una dose di 0,1 mg/kg fino ad una dose massima di 4 mg.</p>			<p>Binstock W et al. The effect of premedication with OTFC, with or without ondansetron, on postoperative agitation, and nausea and vomiting in pediatric ambulatory patients. <i>Pediatr Anesthesia</i> 2004; 14:759-767.</p>			
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--

10. SCOPOLAMINA – IOSCINA IDROBROMURO

SITUAZIONE ATTUALE APPROVATA			USO OFF-LABEL CHE SI VUOLE AUTORIZZARE	EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA RICHIESTA			NOTE
Indicazione pediatrica RCP	Posologia pediatrica RCP	Determina con L 648/96 (2012)		Bibliografia	Presenza di almeno un RCT Sì/No	BNF FOR CHILDREN 2016-2017	
Non è in commercio in Italia			<p>Trattamento della scialorrea in pazienti in cure palliative e in fine vita.</p>	<p>Bavikatte G et al. Management of Drooling of Saliva. BJMP 2012; 5(1)a507</p> <p>Mato A et al. Management of drooling in disabled patients with scopolamine patches. BJCP 2010;69(6):684-688</p> <p>Little SA et al. An evidence-based approach to the child who drools saliva. Clin Otolaryngology 2009; 34: 236-239</p> <p>Táboas-Pereira MA et al. Drooling therapy in children with neurological disorders Rev Neurol. 2015 Jul 16;61(2):66-70</p> <p>Jongerius PH et al. Effect of botulinum toxin in the treatment of drooling: a controlled clinical trial. Pediatrics. 2004 Sep;114(3):620-7.</p> <p>Walshe M et al. Interventions for drooling in children with cerebral palsy. Cochrane Database Syst Rev. 2012</p>	<p>Táboas-Pereira MA et al. Drooling therapy in children with neurological disorders Rev Neurol. 2015 Jul 16;61(2):66-70</p>	<p>Ipersalivazione associata a terapia con clozapina</p> <p>Eccessive secrezioni respiratorie: os o sublinguale transdermica > 1 mese</p> <p>.....</p> <p>Eccessive secrezioni respiratorie in cure palliative: sc o ev sc in ic o ev</p> <p>.....</p> <p>Dolore colico intestinale in cure palliative: per os con compresse sublinguali</p> <p>.....</p> <p>Premedicazione</p>	

				<p>Nov 14;11:CD008624.</p> <p>Chowdhury NA et al. Transdermal Scopolamine Withdrawal Syndrome Case Report in the Pediatric Cerebral Palsy Population. Am J Phys Med Rehabil. 2017 Aug;96(8):e151-e154.</p> <p>Delgado-Charro MB et al. Effective use of transdermal drug delivery in children. Adv Drug Deliv Rev. 2014 Jun;73:63-82.</p> <p>Miller M et al. Management of the gastrointestinal tract in paediatric palliative medicine. OXFORD TEXTBOOK OF PALLIATIVE CARE FOR CHILDREN . Oxford University press 2nd edition 2012.</p>			
--	--	--	--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--