



MORFINA ORALE E ALTRI OPIOIDI NEL DOLORE ONCOLOGICO Terapie consolidate negli adulti e novità

Il dolore oncologico continua a rappresentare un problema clinico rilevante per la salute a livello mondiale: nonostante la produzione di linee guida e la disponibilità di numerosi analgesici efficaci, si stima che più del 40% dei pazienti affetti da tumore presenta una gestione inadeguata del dolore.¹

Se si analizzano i dati di prescrizione degli oppioidi maggiori nel nostro paese dal 2000 al 2007 (vedi figura 1), si può osservare come nell'ambito della prescrizione di tali farmaci, la morfina continui ad essere quello meno utilizzato, mentre si osserva un continuo incremento di prescrizione di tutti gli altri, in particolare delle formulazioni transdermiche.

Il permanere della morfina all'ultimo posto della prescrizione, la commercializzazione di nuovi oppioidi maggiori, il continuo incremento nella prescrizione di oppioidi transdermici e soprattutto i dati sull'inadeguato controllo del dolore oncologico ci sono sembrati motivi sufficienti per un aggiornamento del pacchetto sull'argomento, che si propone anche come uno strumento di uso pratico per tutti i medici impegnati nella gestione del paziente oncologico sia in ospedale che a domicilio.

Per continuare il percorso iniziato con i Pacchetti Informativi n.9/2004 e n.2/2006, abbiamo deciso di approfondire alcuni aspetti:

- l'approccio al dolore oncologico, come dolore globale con riferimento alle scale di misurazione del dolore validate e disponibili;
- un confronto fra le principali linee guida rispetto alla gestione del dolore e alla scelta dei farmaci, considerando che nelle precedenti edizioni ci eravamo occupati esclusivamente di studi primari;
- gli approfondimenti sui due farmaci di più recente commercializzazione per il dolore cronico (idromorfone e ziconotide).

Questo pacchetto integra, ma non sostituisce il precedente (n.2/2006).

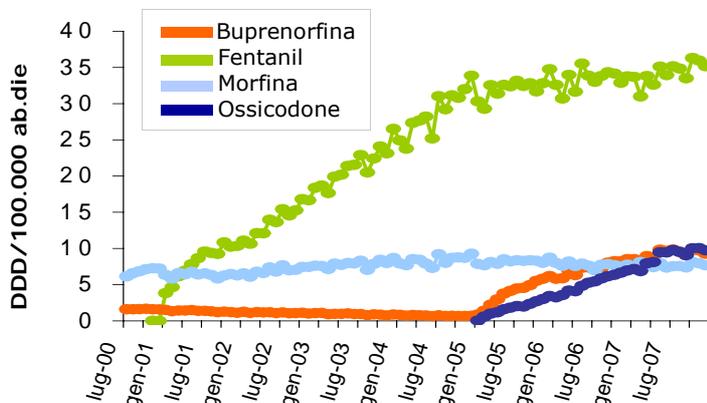


Figura 1. Consumi nazionali di oppioidi maggiori del III gradino OMS da luglio 2000 a dicembre 2007. (Fonte: Rapporto OsMed)



Dolore oncologico e cure palliative

Le cure palliative identificano come loro obiettivo il raggiungimento della migliore qualità di vita possibile per i pazienti e le loro famiglie. Fondamentale è il controllo del dolore e degli altri sintomi, nelle componenti fisiche, sociali e spirituali. La presa in carico globale (care) attiva, dovrebbe essere applicata già nelle fasi precoci della storia oncologica anche durante le terapie oncologiche attive.²

"In particolare il successo della terapia del dolore richiede la misurazione/trattamento di tutte queste componenti di cui il dolore fisico è solo una parte. Pertanto, un adeguato controllo del sintomo richiede attenzione ad alcune o a tutte le altre componenti della cura e della sofferenza. Ciò comporta un approccio multidisciplinare al trattamento, la mancanza del quale determina spesso l'inadeguatezza dei risultati".³

Nelle pagine successive...

Che cosa dicono le linee guida	2
Morfina e fentanil TTS	3
Idromorfone	4
Ziconotide	risguardo
Bibliografia	risguardo
Scale di misurazione	allegato

Criteri di scelta degli oppioidi maggiori

Che cosa dicono le linee guida

Fra le linee guida (LG) internazionali sul dolore oncologico, vengono esaminate, oltre alla LG della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), ancora considerata di riferimento, 4 LG pubblicate negli ultimi 8 anni che si sono occupate della gestione farmacologica del dolore oncologico.

Organismo produttore	sigla
Organizzazione mondiale della Sanità (1996) ⁴	OMS
European Association for Palliative Care (2001) ⁵	EAPC
Scottish Intercollegiate Guideline Network (2008) ⁶	SIGN
National Comprehensive Cancer Network (2008) ⁷	NCCN
European Society for Medical Oncology (2008) ⁸	ESMO

Dolore oncologico: quale definizione

Delle 5 LG considerate 2, SIGN e NCCN, forniscono una definizione.

Secondo la LG SIGN, il dolore è un fenomeno soggettivo. E' una sensazione che si avverte in una parte del corpo, è sempre indesiderata e si associa a una componente emozionale. La LG NCCN suggerisce che il dolore sia una esperienza sensoriale ed emozionale associata a un danno potenziale o reale a un tessuto.

Quello fisico, come si vede, è solo uno degli aspetti del dolore oncologico che si accompagna sempre a una componente emozionale/psicologica da gestire attraverso interventi psico-sociali, spirituali.

Quella che segue è la strategia terapeutica suggerita dalle 5 LG per la gestione farmacologica della componente fisica del dolore.

Tabella 1. Confronto delle linee guida esaminate sulla scelta terapeutica rispetto agli scenari clinici più frequenti.

scenari dolore moderato/severo III gradino OMS	via di somministrazione raccomandata	oppioidi raccomandati	commenti	note
Pazienti in grado di assumere terapia ORALE	orale	morfina ossicodone idromorfone metadone*	La morfina è considerata il farmaco di prima scelta dalle LG OMS, SIGN, EAPC. La LG NCCN la considera come "uno degli oppioidi comunemente impiegati negli USA al pari di idromorfone, ossicodone e fentanil" pur ribadendo la preferenza per la via orale. La LG ESMO indica la morfina come "il farmaco più comunemente usato".	*L'uso del metadone può essere complicato a causa delle marcate differenze interindividuali rispetto a: emivita plasmatica, potenza analgesica e durata d'azione. È consigliato l'uso solo da parte di medici esperti.
Pazienti con dolore INSTABILE non in grado di assumere terapia orale	sottocute endovena**	morfina	Tutte le LG concordano sull'uso di morfina per via sottocutanea.	**Secondo la LG EAPC, l'infusione endovenosa di morfina è da riservare: a) in pazienti con sistemi endovenosi a permanenza; b) in pazienti con edema generalizzato; c) in pazienti che sviluppano eritema, irritazioni o ascessi sterili con la via s.c; d) in pazienti con disturbi della coagulazione; e) in pazienti con circolazione periferica compromessa.
Pazienti con dolore STABILE non in grado di assumere terapia orale	transdermica o sottocute ^a	fentanil TTS morfina sc	Le LG SIGN, EAPC, NCCN, ESMO concordano che il fentanil TTS è una alternativa alla morfina sottocute. La LG OMS non prende in considerazione il fentanil TTS perché al momento della stesura era da poco disponibile in commercio.	Buprenorfina TTS viene citata da 2 LG: • la LG ESMO afferma che non ci sono studi recenti che dirimino le problematiche aperte sulle caratteristiche farmacologiche della buprenorfina TTS (vedi <i>Pacchetto 2/2006</i>); • la LG SIGN la indica come "l'oppioido più sicuro nella IRC di grado 4-5 (filtrato glomerulare <30 ml/min)". La LG NCCN include la buprenorfina in una lista di oppioidi non raccomandati (non menziona però la formulazione TTS). ^a Escluse le condizioni sopra citate** in cui va considerata la via ev.

In conclusione...

Le linee guida prese in esame concordano sui principali elementi della gestione farmacologica del dolore oncologico moderato-severo: tutte raccomandano come prima scelta **l'uso di un oppioide per via orale** e tutte identificano la morfina – in assoluto l'oppioido più studiato in questi pazienti - come farmaco di riferimento indicandola anche come standard nel calcolo delle dosi equianalgesiche.



Morfina: luci e ombre

Nel 2007 è stato pubblicato l'aggiornamento di una revisione sistematica Cochrane⁹ (Wiffen et al. *vedi Pacchetto Informativo 2/2006 pag 5*) su efficacia e sicurezza della morfina orale nel dolore oncologico che ha ampliato il numero di RCT analizzati da 45 a 54, per un totale di 3.749 pazienti. In tale revisione la morfina orale è stata messa a confronto con altri oppioidi del III° gradino usati per il dolore cronico:

- ossicodone;
- fentanil TTS (*vedi sotto*);
- idromorfone;
- metadone.

I risultati confermano che nessuno degli oppioidi considerati si è dimostrato complessivamente più efficace della morfina nella gestione del dolore oncologico cronico moderato-severo. Si conferma, inoltre, che il 4% dei pazienti trattati con morfina ha presentato effetti collaterali che hanno portato alla sospensione del trattamento.

Anche Clinical Evidence ha recentemente pubblicato un capitolo relativo alla morfina e agli altri oppioidi nel dolore oncologico.¹⁰ Viene sottolineato che la morfina orale rappresenta lo

standard di trattamento per la gestione del dolore oncologico moderato-severo, che è il farmaco maggiormente testato e con il maggior numero di studi per questa indicazione e che, al momento, esistono pochi dati di confronto con gli altri oppioidi.

Quali i limiti della morfina?

Assunta per via orale ha biodisponibilità relativamente bassa con un'ampia variabilità interindividuale (20-65%): ciò determina a volte l'imprevedibilità dell'insorgenza dell'azione farmacologica e una grande variabilità sia in termini posologici che di risposta. Motivo per cui si rende necessario effettuare una titolazione farmacologica, preferenzialmente, utilizzando la morfina a rilascio normale (gtt o fialoidi).

La presenza di metaboliti attivi, escreti per via renale, richiede particolari precauzioni per l'utilizzo in pazienti con insufficienza renale e non adeguatamente idratati.

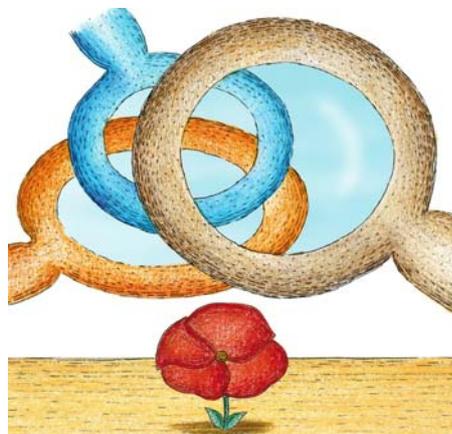
Nel precedente pacchetto...
Morfina: il farmaco di scelta
(*vedi pag. 5*)



Fentanil TTS: che cosa c'è di nuovo

Rispetto al precedente Pacchetto Informativo (2/2006) non sono disponibili nuovi studi di confronto fra fentanil TTS e altri oppioidi nel dolore oncologico. Gli elementi di novità riguardano:

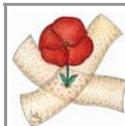
- un nuovo alert della Food and Drug Administration (FDA)¹¹ statunitense sulla base di nuove segnalazioni di eventi avversi, che ribadisce i criteri di appropriatezza d'uso del farmaco al fine di garantirne un impiego più sicuro (*vedi pag. 9, Pacchetto 2/2006*);
- nell'aggiornamento della revisione Cochrane sulla morfina orale presentata sopra,⁹ il confronto diretto tra morfina orale e fentanil TTS mostra:
 - lo stesso profilo di efficacia
 - una minor incidenza di stipsi per fentanil rilevata solo in un RCT¹² (di 202 pazienti) fra quelli considerati;
- negli ultimi due anni sono apparse in letteratura nuove pubblicazioni che sottolineano i vantaggi d'uso del farmaco in pazienti con insufficienza renale^{13,14} (in questi casi anche la buprenorfina TTS può costituire una possibile alternativa alla morfina orale).^{6,14,15,16,17}



"ALERT FENTANIL TTS"
(aggiornamento del 21/12/2007)¹¹

Nonostante quanto ribadito nel precedente alert del 2005, la FDA ha continuato a ricevere segnalazioni di eventi avversi potenzialmente letali legati a sovradosaggio di fentanil verificatosi nei casi in cui fentanil TTS è stato utilizzato:

- come antidolorifico in pazienti **naive agli oppioidi**;
- in pazienti tolleranti agli oppioidi quando i dosaggi o i cambi di dose sono stati superiori a quanto raccomandato o quando il cerotto è stato esposto a fonti di calore.



Nel precedente pacchetto...
Fentanil TTS (*vedi pag. 8-10*)

Idromorfone: che cosa c'è di nuovo?

Che cosa è? E' un oppioide semisintetico (agonista puro dei recettori μ). Per via orale ha una biodisponibilità media del 50%. Non produce metaboliti attivi; il metabolita principale viene inattivato dal fegato ed eliminato per via renale. La formulazione orale di Idromorfone, l'unica disponibile in Italia, è detta *once a day* perché si somministra una volta al giorno. L'idromorfone è circa 5 volte (da 3 a 7,5) più potente della morfina,¹⁸ per tale motivo la dose più bassa disponibile (8mg) è consigliabile in pazienti che già assumono per os nelle 24h almeno 40mg di morfina o 20mg di ossicodone.

Le evidenze. L'aggiornamento 2008 di una revisione sistematica Cochrane¹⁸ considera 12 RCT che confrontano idromorfone con altri analgesici nel dolore oncologico cronico per un totale di 989 pazienti. Tali studi sono di piccole dimensioni (vanno da un minimo di 8 a un massimo di 217 pazienti) e non hanno evidenziato vantaggi per l'idromorfone.

In particolare, 3 RCT hanno confrontato l'idromorfone con la morfina: uno ha confrontato formulazioni intramuscolo dei due farmaci e non ha evidenziato differenze di efficacia e sicurezza, mentre gli altri due hanno confrontato formulazioni orali a rilascio prolungato.

In uno di questi RCT l'idromorfone è risultato inferiore alla morfina nella riduzione dei punteggi di una scala analgesica, ha richiesto più frequentemente il ricorso a ulteriore analgesia (rescue dose) e ha dato più spesso diarrea; le dimensioni dello studio (49 pazienti) non consentono però alcuna conclusione clinica. Tali evidenze non considerano la formulazione *once a day* disponibile in Italia.

Dove collocare l'idromorfone? Idromorfone può essere una alternativa alla morfina orale che rimane, secondo quanto affermato dalla revisione Cochrane sopra citata,¹⁸ l'opzione di prima scelta.

La formulazione *once a day* può risultare particolarmente vantaggiosa per quei pazienti che presentano scarsa compliance a dosi ripetute di morfina o scarsa analgesia o effetti collaterali.

Formulazione *once a day* disponibile in Italia: è diversa da quella ritirata negli Stati Uniti

La formulazione *once a day* utilizza una tecnologia denominata Oros® che la rende diversa da quella statunitense (Palladone®), ritirata dal commercio nel 2005.¹⁹

La richiesta della FDA alla ditta produttrice, era motivata dal fatto che l'assunzione contemporanea di bevande alcoliche, poteva provocare un rapido rilascio del farmaco, con conseguenze pericolose per l'organismo.

E' stato dimostrato che con il sistema disponibile in Italia, la farmacocinetica dell'idromorfone viene solo minimamente influenzata dalla presenza di alcool, e non determina problemi di rilascio incontrollato.²⁰ E' bene informare il paziente che l'involucro indissolubile della compressa (parte del sistema Oros®) viene eliminato immutato con le feci.

Nel precedente pacchetto...

Idromorfone (vedi pag. 11)



Tramadolo+paracetamolo: una nuova associazione per il dolore acuto

E' stata recentemente commercializzata una nuova specialità medicinale che trova indicazione nel trattamento sintomatico del dolore acuto da lieve a moderato. Gli studi disponibili sull'associazione riguardano pazienti con dolore non oncologico (dolore da estrazione dentale, riacutizzazione artrosica, osteoporosi e lombalgia di origine non neoplastica).

Pacchetti Informativi sui Farmaci n. 3 / 2008

Periodico di Informazione medica dell'Azienda USL di Modena
CeVEAS - Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria - viale Muratori, 201 - 41100 Modena - Tel 059 435200

Direttore responsabile: Nicola Magrini

Vicedirettori: Anna Maria Marata, Giulio Formoso

Editing e grafica: Barbara Paltrinieri

Elaborazione dati: Anita Chiarolanza

Disegni: Mitra Divshali

Stampa: Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni - Santa Sofia (Fo)

Questa copia è stata chiusa in redazione il 02/12/2008
Tiratura 9700 copie.

Inviato ai medici di medicina generale e specialisti ospedalieri.
Disponibile on-line all'indirizzo www.ceveas.it

Registrazione al Tribunale di Modena n.1787
del 27/02/2006

ISSN 1972-3245



Questa pubblicazione va citata come:

Bandieri° E, Ripamonti* C, Formoso° G, Magnano° L, Magrini° N, Marata° AM. Morfina orale e altri oppioidi nel dolore oncologico. Terapie consolidate negli adulti e novità. Aggiornamento. *Pacchetti Informativi sui Farmaci* 2008; 3:1-4

° CeVEAS, Modena

* S.C. Riabilitazione e Terapie Palliative, Istituto Nazionale Tumori, Milano

Revisori internazionali

Eduardo Bruera - Professor of Medicine, Chair in the treatment of Cancer, Dept. of Palliative Care and Rehabilitation Medicine, M.D. Anderson Cancer Center - University of Texas (USA)

Revisori nazionali

Fabrizio Artioli - Direttore U.O. Medicina Oncologica Ospedali Carpi-Mirandola Az. USL Modena

Maurizio Belfiglio - Responsabile Unità Epidemiologia Clinica dei Tumori, Consorzio Mario Negri Sud S.M. Imbaro (Ch)

Filippo Bertoni - Direttore U.O. Radioterapia Oncologica, Az. Osp. Univ. Policlinico Modena

Maria Grazia Bonesi - MMG, Unità di Cure Palliative Territoriali Castelfranco Emilia

Stefano Cascinu - Direttore Oncologia Medica, Università Politecnica delle Marche

Pier Franco Conte - Direttore Cattedra Oncologica, Università Modena e Reggio Emilia - Az. Osp. Policlinico Modena

Gaetano Feltri - MMG, Referente Cure Palliative Distretto Modena

Giuseppe Torelli - Direttore Dipartimento Integrato di Oncologia ed Ematologia, Università Modena e Reggio Emilia - Direttore Cattedra di Ematologia Az. Osp. Policlinico Modena

Marzia Rocco - Modulo Dipartimentale Terapia del dolore Az. USL Modena

Fausto Roila - Direttore struttura complessa di Oncologia Medica, Ospedale di Terni

Marilena Romero, Daniela Sichetti - Laboratorio di Farmacoepidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud S.M. Imbaro (Ch)

Giuseppe Torelli - Direttore Dipartimento Integrato di Oncologia ed Ematologia, Università Modena e Reggio Emilia - Direttore Cattedra di Ematologia Az. Osp. Policlinico Modena

Danila Valenti - Direttore medico Hospice Seragnoli, Bentivoglio - Responsabile rete Cure Palliative Ausl Bologna

Ziconotide

Che cosa è? E' un farmaco analgesico, **non oppioide**, somministrabile per via intratecale, derivato dalla omega-conotossina della lumaca marina *Conus Magus*.

Approvato dalla FDA nel dicembre 2005 e dalla EMEA nel febbraio 2005 con l'indicazione per il "trattamento del dolore severo cronico, in pazienti che richiedono un'analgesia intratecale", autorizzato in circostanze eccezionali come farmaco orfano.²¹ È entrato in commercio in Italia nel luglio 2007.

Che cosa si sa su efficacia e sicurezza? L'efficacia di ziconotide è stata valutata in tre RCT contro placebo, su un totale di 586 pazienti con dolore cronico grave (oncologico e non). Uno solo di questi RCT, di breve durata (5 giorni), ha valutato 111 pazienti oncologici utilizzando dosi e incrementi mediamente superiori a quelle indicate in scheda tecnica, e ha rilevato una differenza statisticamente significativa rispetto al placebo di 22 mm su 100 in una scala visuale analogica di intensità del dolore, ma anche un 20% in più di abbandono della terapia per effetti collaterali. Nello studio di maggior durata (21 giorni) realizzato su 220 pazienti non oncologici con dolore cronico (prevalentemente neuropatico), ziconotide ha ridotto di 6 mm su 100 la scala analogico-visiva rispetto al placebo (questa differenza è statisticamente significativa, ma la sua rilevanza clinica può essere discutibile).

Per quanto riguarda la **sicurezza**, in quest'ultimo studio (nel quale c'è stata un'esposizione maggiore al farmaco) nei pazienti trattati con ziconotide si è osservato un aumento del 15% degli eventi avversi gravi e del 2% di quelli potenzialmente letali. Particolarmente frequenti sono risultati vertigini, diarrea, nausea, atassia e confusione.

Dove collocare lo Ziconotide. Trova indicazione in una nicchia di pazienti che necessitano di una analgesia intratecale, dopo il fallimento della morfina somministrata per la stessa via. Va sottolineato inoltre come la somministrazione intratecale e l'infusione attraverso pompe infusionali di precisione ne limita l'utilizzabilità a contesti ospedalieri di alta specializzazione.



In conclusione...

Gli scarsi dati di letteratura disponibili non sono conclusivi circa il profilo beneficio/rischio di ziconotide e non consentono di stabilire il ruolo di questo farmaco nella gestione del dolore refrattario. Ad oggi, mancano inoltre dati a lungo termine sulla sicurezza.

Le scale di misurazione del dolore

L'uso dei farmaci oppioidi non può prescindere dalla misurazione/rilevazione del dolore del paziente.

Assieme al precedente Pacchetto Informativo (n.2/2006) era stata fornita la scala VAS che in alcuni contesti è risultata inutilizzabile (ad esempio non consente una valutazione telefonica del dolore). Pertanto, recependo le osservazioni dei clinici, con questo aggiornamento vengono proposte altre due scale unidimensionali (verbale e numerica), entrambe validate, meglio adattabili a contesti clinici diversificati (vedi regolamento all. B).

Viene inoltre fornita la scala multidimensionale ESAS (nella versione italiana validata), che permette una valutazione complessiva delle componenti del dolore oncologico. E' composta di nove scale numeriche visive (da 0 a 10) per la valutazione dei seguenti sintomi: dolore, stanchezza, nausea, depressione, ansia, sonnolenza, inappetenza, malessere, difficoltà a respirare. C'è inoltre un decimo sintomo opzionale che può essere aggiunto dal paziente (indicato con 'altro'). On line sul sito Ceveas (www.ceveas.it) è possibile scaricare la scheda relativa alla scala ESAS validata.

BIBLIOGRAFIA

1. Costantini M. et al. Prevalence, distress, management and relief of pain during the last three months of cancer patients life. Results of an Italian mortality follow-back survey. *Annals of Oncology* (in press)
2. WHO. Definizione di Cure Palliative 1990. Disponibile on line al sito <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/> (ultimo accesso: 24 ottobre 2008)
3. Ripamonti C et al. Pain Therapy in Cancer pain therapy - START (State of the Art Oncology in Europe). Disponibile on line al sito <http://www.startoncology.net> (ultimo accesso: 12 novembre 2008)
4. WHO. Cancer pain relief. 2nd edition. 1996
5. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *British journal of cancer*. 2001; 84:587-93
6. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of Pain in Patients with Cancer. A National Clinical Guideline, novembre 2008
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guideline in Oncology. Adult Cancer Pain, 2008
8. European Society for Medical Oncology (ESMO) Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Recommendations. *Annals of Oncology*. 2008; 19:ii119-ii121
9. Wiffen PJ et al. Oral morphine for cancer pain. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4
10. Quigley C. Opioids in people with cancer-related pain. *BMJ Clinical Evidence* 2008;07:2408
11. FDA Public Health Advisory. Important Information for the Safe Use of Fentanyl Transdermal System (Patch). dicembre 2007. Disponibile on line al sito <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Fentanyl> (ultimo accesso 11 novembre 2008)
12. Ahmedzai S et al. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13:254-61
13. Program in Evidence-Based Care - Cancer Care Ontario. Cancer related pain management: a report of evidence based Recommendations to Guide Practice. Marzo 2008. Disponibile on line al sito <http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc16-2s.pdf> (ultimo accesso 11 novembre 2008)
14. Fallon M et al. The principles of control of cancer pain. *BMJ*. 2006;332: 1022-24
15. Mercadante S, et al. Opioids and renal function. *J Pain*. 2004;5:2-19
16. Filitz J et al. Effects of intermittent hemodialysis on buprenorphine and norbuprenorphine plasma concentrations in chronic pain patients treated with transdermal buprenorphine. *Eur J Pain*. 2006;10:743-8
17. Bóger RH. Renal impairment: a challenge for opioid treatment? The role of buprenorphine. *Palliative Medicine*. 2006;20:S17-S23
18. Quigley C. Hydromorphone for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002. Issue 1
19. FDA Public Health Advisory. Suspended Marketing of Palladone (hydromorphone hydrochloride, extended release capsules). Giugno 2005. Disponibile on line al sito <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/palladone.htm> (ultimo accesso 11 novembre 2008)
20. Sathyan G et al. Pharmacokinetic profile of a 24-hour controlled release OROS formulation of hydromorphone in the presence of alcohol. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:297-305
21. EMEA. European Public Assessment Report (EPAR) Prilact. Disponibile on line al sito <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/prilact/prilact.htm> (ultimo accesso 11 novembre 2008)

