

FANS

Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei



Farmaci Antinfiammatori

FANS: fase iniziale dell'inflammatione

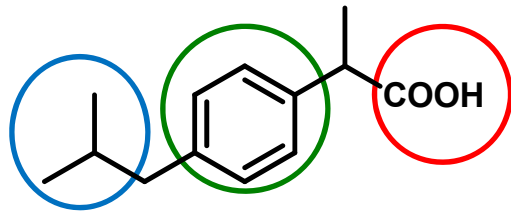
Effetti terapeutici: antinfiammatorio, antipiretico e analgesico

Effetti collaterali: tossicità gastrointestinale e renale

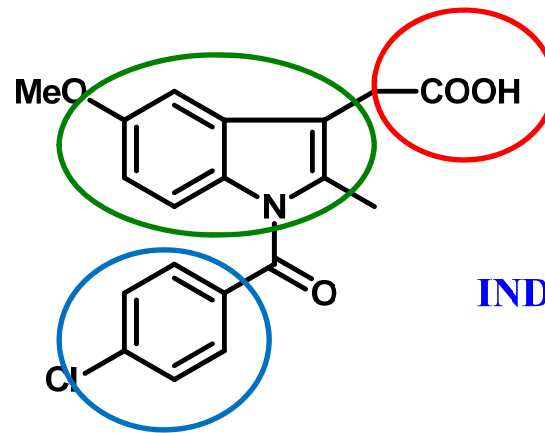
FAS (Farmaci Antinfiammatori Steroidei): azione più ampia ed efficace anche sugli effetti tardivi della flogosi quali l'immunità umorale e cellulare

I farmaci antinfiammatori antagonizzano i segni ed i sintomi dell'inflammatione, ma non sono in grado di modificare i processi alla base del fenomeno infiammatorio

Caratteristiche generali dei FANS



IBUPROFENE
(Brufen, Cibalgina, Moment)



INDOMETACINA

- un gruppo acido
- un anello aromatico o eteroaromatico
- un ulteriore centro lipofilo, costituito da un altro anello aromatico o una catena alchilica.

FARMACI ANTINFIAMMATORI NON-STEROIDEI (FANS)

Gruppo eterogeneo di farmaci comunemente utilizzati per controllare i sintomi tipici dell'inflammatione

- ANTIPIRETICI
- ANALGESICI
- ANTINFIAMMATORI

MECCANISMO D' AZIONE COMUNE

INIBIZIONE DELL'ENZIMA CICLOSSIGENASI (COX) E DELLA
CONSEQUENTE PRODUZIONE DI EICOSANOIDI

EFFETTI TERAPEUTICI

EFFETTI COLLATERALI

INTENSA RICERCA

- ✓ Nuovi farmaci più sicuri
- ✓ Nuove applicazioni terapeutiche

Infiemmazione

- processo difensivo complesso innescato da un danno tissutale, da un processo infettivo o da qualsiasi stimolo nocivo per l'organismo
- sequenza dinamica di fenomeni che si manifestano con un'intensa reazione vascolare
- fase acuta: forma iniziale di risposta al danno che, se non si risolve, progredisce in una forma cronica

Infiammazione



Fase acuta

1. danno iniziale che provoca il rilascio di mediatori chimici (istamina, bradichinina, prostaglandine, leucotrieni e linfocine)
2. vasodilatazione
3. incremento permeabilità vascolare ed essudazione
4. migrazione leucociti
5. proliferazione di cellule del tessuto connettivo

Segni clinici

Locali: eritema, edema, aumento della temperatura locale, iperalgesia, dolore ed alterata funzione del tessuto. Generali: febbre

INFIAMMAZIONE

Risposta dell'organismo a:

- ✓ Agenti infettivi
- ✓ Reazioni Antigene-Anticorpo
- ✓ Stimoli Nocivi (termici, fisici, chimici, meccanici)
- ✓ Ischemia-Riperfusione

FASE ACUTA: vasodilatazione



ERITEMA
EDEMA
IPERALGESIA
FEBBRE

FASE RITARDATA SUB-ACUTA:

- Migrazione di leucociti e macrofagi nel sito di infiammazione
- Liberazione di pirogeni

FASE CRONICA:

- Processi proliferativi con degenerazione tissutale
- Fibrosi

Istamina
Bradichinina
Vasopressina
Ang II
Leucotrieni
Interleuchina I

Stimoli fisici
Stress ossidativo
(O₃,NO₂)

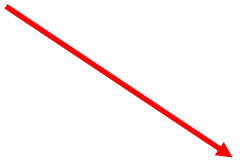
Ca²⁺-PKC



FOSFOLIPASI A2

FOSFOLIPASI C

FOSFOLIPASI D



ACIDO ARACHIDONICO



COX1e/o2

LO

P-450Epossigenasi

Radicali Liberi



Prostaglandine
e Trombossani

Leucotrieni

Altri
epossiecosanoidi

Isoprostani

MASTOCITI
LEUCOCITI
MACROFAGI
LINFOCITI T

CELLULE EPITELIALI
FIBROBLASTI
CELLULE MUSCOLARI LISCIE
CELLULE ENDOTELIALI

Produzione dei Mediatori della Risposta Infiammatoria

ISTAMINA
SEROTONINA
BRADICHININA E CALLIDINA

DERIVATI DEL METABOLISMO LIPIDICO

**PROSTAGLANDINE
LEUCOTRIENI
PAF**

CITOCHINE (IL, TNF, etc.):

Promuovono la risposta immunitaria umorale
e cellulo-mediata sostenendo l'infiammazione

PROSTAGLANDINE E AUTOCOIDI CORRELATI

EICOSANOIDI: derivati da Acidi Grassi Insaturi a 20 atomi di C



ACIDO ARACHIDONICO

Esterificato nei fosfolipidi di membrana

- ✓ Vengono prodotti in seguito a vari stimoli (ormoni, autocoidi, citochine etc)
- ✓ Agiscono da Ormoni Locali (AUTOCOIDI) a livello dei tessuti in prossimità del sito di sintesi
- ✓ Svolgono molteplici azioni biologiche:
 - Tono muscoli lisci
 - Secrezione acida gastrica
 - Emostasi
- ✓ sono coinvolti in processi patologici:

INFIAMMAZIONE

FOSFOLIPIDI DI MEMBRANA

FANS



Prostaglandina G/H sintasi 2 (ciclo-ossigenasi-2)

Fosfolipasi A₂

Acido arachidonico

FANS
Coxib



Prostaglandina G/H sintasi 2 (ciclo-ossigenasi-2)

Prostaglandina G₂

COX

Prostaglandina G₂

Prostaglandina H₂

HOX

Prostaglandina H₂

Isomerasi tessuto-specifiche

Prostanoidi:
Recettori:

Prostaciclina
IP

Endotelio,
rene,
piastrine,
cervello

Trombossano
TP_a, TP_b

Piastrine,
muscolatura
liscia dei vasi,
macrofagi,
rene

Prostaglandina D₂
DP₁, CRTH₂

Mastociti,
cervello, vie
respiratorie

Prostaglandina E₂
EP₁, EP₂, EP₃, EP₄,

Cervello,
rene,n
muscolatura
liscia dei vasi,
piastrine

Prostaglandina F₂
FP₁, FP₂

Utero, vie
respiratorie,
muscolatura
liscia dei vasi,
occhio



Membrana fosfolipídica

Fosfolipase A₂

Estímulos físicos, químicos,
inflamatórios e mitogênicos

Inibidores
específicos
de COX-2

Ácido
araquidônico

Ciclooxigenase -1

Prostaglandina G₂

COX

Prostaglandina G₂

Ciclooxigenase -2

Prostaglandina H₂

HOX

Prostaglandina H₂

Isomerases tecido-específicas

Prostanóides: Prostaciclina

Tromboxane A₂

Prostaglandina D₂

Prostaglandina E₂

Prostaglandina F₂

Receptores:

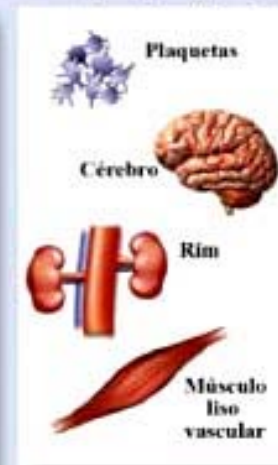
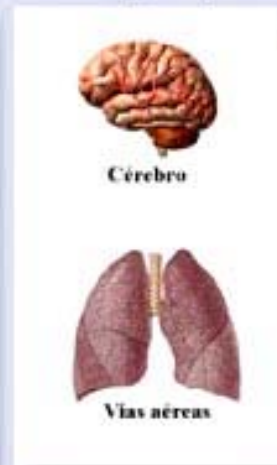
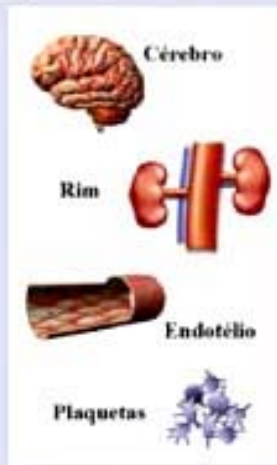
IP

TP_α, TP_β

DP₁, DP₂

EP₁, EP₂, EP₃, EP₄

FP_α, FP_β



RECETTORI PROSTAGLANDINE

SOTTOTIPO DEI RECETTORI PG	AGGREGAZIONE PIASTRINICA	TONO DEI MUSCOLI LISCI	AGONISTA NATURALE	SECONDO MESSAGGERO
DP	G _s -		PGD ₂	AMP _c (↑)
EP ₁		+	PGE, PGF _{2α}	IP ₃ / DAG/ Ca ²⁺
EP ₂	G _i +/-	-	PGE	AMP _c (↑)
EP ₃		+	PGE	AMP _c (↑↓)
FP		+	PGF _{2α}	IP ₃ / DAG/ Ca ²⁺
IP	G _s -	-	PGI ₂ (PGE)	AMP _c (↑)
TP _{NONPIASTRINICO}		+	TXA ₂ , PGH ₂	IP ₃ / DAG/ Ca ²⁺
TP _{PIASTRINICO}	G _q +		(PGD ₂ , PGF _{2α}) TXA ₂ , PGH ₂	IP ₃ / DAG/ Ca ²⁺

POTENZA RELATIVA

DP: D₂ > E₂, F_{2α} I₂, TXA₂

EP: E₂ > I₂ ≥ F_{2α} > D₂

FP: F_{2α} > D₂ > E₂ > I₂

IP: I₂ > D₂, E₂, F_{2α}, TXA₂

TAB.26.1 Diversità dei recettori delle PG coinvolti nell'aggregazione piastrinica e nel tono dei muscoli lisci



Molti tipi di cellule possiedono diversi sottotipi recettoriali



DIVERSE RISPOSTE BIOLOGICHE

PGE1 basse concentrazioni ↓ Riassorbimento H₂O (G_i)

PGE1 alte concentrazioni ↑ Riassorbimento H₂O (G_s)

ATTIVITA' BIOLOGICHE DEI PRODOTTI DELLA CICLOSSIGENASI

EICOSANOIDE	RECETTORE	TESSUTI	AZIONI BIOLOGICHE
PGE₂	EP:EP1 EP2 EP3 EP4	Monociti, Rene, Stomaco, Utero, Ipotalamo	Modulazione tono muscolatura liscia Riduzione secrezione acida Riduzione liberazione neurotrasmettitori Abbassamento soglia dolore Aumento diuresi e natriuresi Ipertermia
PGF_{2α}	FP	Utero, Vasi, Bronchi	Aumento tono muscolatura liscia Luteolisi
PGI₂	IP	Vasi, Corticale Renale, Stomaco	Vasodilatazione Inibizione Aggregazione piastrinica Secrezione muco gastrico Aumento flusso ematico renale e filtrazione glomerulare
PGD₂	DP	Vasi, Piastrine, Cervello, Bronchi	Broncocostrizione Vasodilatazione Inibizione aggregazione piastrinica Regolazione del sonno
TXA₂	TP	Piastrine, Vasi, Polmone, Corticale Renale	Aggregazione piastrinica Vasocostrizione, Broncocostrizione Riduzione flusso ematico renale e filtrazione glomerulare

EFFETTI PRO-INFIAMMATORI DELLE PROSTAGLANDINE

ERITEMA ED EDEMA

VASODILATAZIONE



PGE₂ e PGI₂

AUMENTO
PERMEABILITA'
VASALE



PGI₂

DOLORE

SENSIBILIZZAZIONE NOCICETTORI
A STIMOLI MECCANICI E CHIMICI
(ISTAMINA, BRADICHININA SOSTANZA P)



PGE₂

INFEZIONI
DANNO TISSUTALE
INFIAMMAZIONE
RIGETTO
TUMORI



LIBERAZIONE DI PIROGENI



PRODUZIONE DI CITOCHINE

(IL-1 β , IL-6, TNF- α ect)

Area preottica ipotalamo

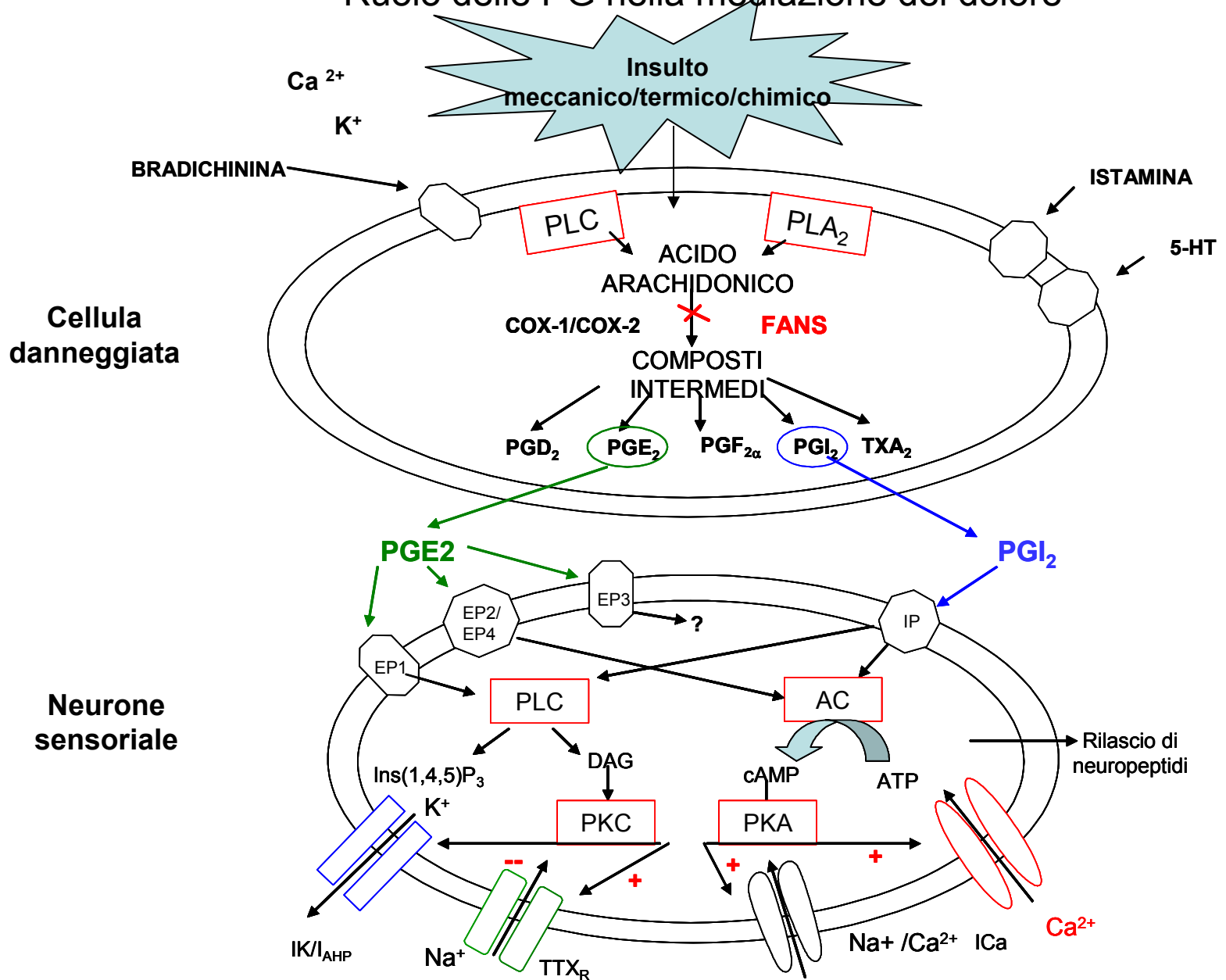


PRODUZIONE DI PGE₂



IPERTERMIA

Ruolo delle PG nella mediazione del dolore



Classificazione dei FANS

Farmacodinamica

- **Classe 1:** meccanismo competitivo semplice (es. Ibuprofene)
- **Classe 2:** meccanismo competitivo tempo-dipendente, lentamente reversibile (es. Indometacina, diclofenac e inibitori selettivi della COX-2)
- **Classe 3:** meccanismo competitivo tempo-dipendente, irreversibile (es. acido acetilsalicilico)

Inibizione dell'enzima COX

COMPETITIVA

- a) Competizione con l'acido arachidonico per il sito attivo dell'enzima
- b) Durata dell'effetto farmacologico correlata alla farmacocinetica

Ibuprofene
Acetaminofene
Mefenamato
Nimesulide-like (COX-1)

ALLOSTERICA

- a) Iniziale inibizione competitiva seguita da un lento cambiamento conformazionale dell'enzima
- b) Durata dell'effetto correlata alla farmacocinetica

Flurbiprofene
Meclofenamato
Indometacina
Nimesulide-like (COX-2)

IRREVERSIBILE

- a) Inibizione irreversibile dell'enzima per acetilazione della serina 529, con impossibilità dell'acido arachidonico di accedere al sito attivo
- b) Durata dell'effetto farmacologico dipendente dalla capacità delle cellule di sintetizzare nuovo enzima

Acido acetilsalicilico

Classe 1

Competono con l'AA per il legame al comune sito di ancoraggio nel canale idrofobico delle ciclo-ossigenasi e formano rapidamente un complesso enzima-inibitore (EI) facilmente dissociabile. Inibizione equipotente della COX-1 e della COX-2

Classe 2

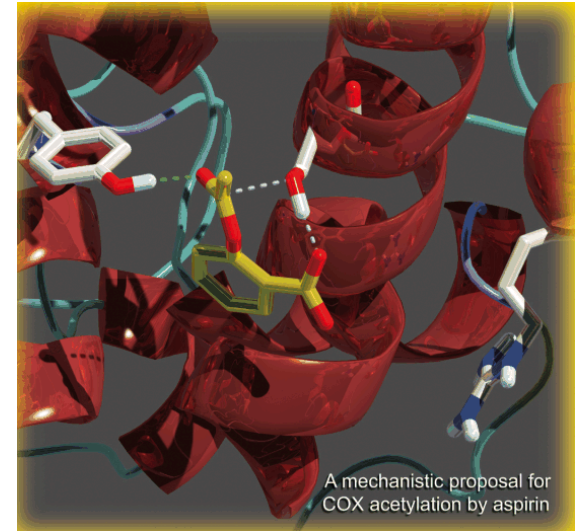
In una prima fase si legano rapidamente e reversibilmente all'enzima formando complessi EI ma, successivamente, se trattenuti sufficientemente nei due isoenzimi, provocano un cambio conformazionale della proteina che porta alla formazione di un complesso relativamente stabile. Questi inibitori, dunque, si dissociano molto lentamente. Gli inibitori selettivi delle COX-2 hanno questo comportamento solo nei confronti della COX-2, mentre risultano inibitori competitivi semplici della COX-1

Classe 3



Acido acetilsalicilico

Unico FANS di questa classe che modifica irreversibilmente la COX-1 e la COX-2 attraverso un processo di acetilazione. Quando legata all'arginina, l'aspirina trasferisce il suo gruppo acetile ad uno specifico residuo della Ser (529 nella COX-1 e 516 nella COX-2) che non è fondamentale per l'attività catalitica, ma ostruisce il canale delle COX



EFFETTI COLLATERALI DEI FANS: CORRELAZIONE CON L'INIBIZIONE DELLA SINTESI DELLE PG

SISTEMA INTERESSATO	EFFETTI	CAUSE
Gastrointestinale	Gastrite erosiva Ulcera peptica	Inibizione di PGE ₂ con aumento della secrezione acida Riduzione della produzione di muco ed alterazione del microcircolo
Piastrinico	Aumento del tempo di sanguinamento emorragie gastrointestinali	Inibizione del TXA ₂ piastrinico
Renale	Ritenzione idrico-salina, oliguria, anuria, iperazotemia Rischio di ipertensione e scompenso renale particolarmente pericoloso in pazienti anziani o con funzione renale già compromessa	Inibizione della PG che regolano: flusso ematico filtrazione glomerulare escrezione di acqua e sodio secrezione di renina Azione di farmaci diuretici
Allergico	Broncospasmo orticaria rinite poliposi nasale	Inibizione COX favorisce la via della lipossigenasi e la sintesi di leucotrieni
Uterino	Ritardo nel travaglio	Perdita dell'effetto contrattile delle PG

SCARSA SELETTIVITA' COX1-COX2

STORIA DEI FANS

- 1700 → Corteccia del salice per la cura delle febbri malariche
- 1829 → Isolamento del glicoside salicina
- 1875 → Salicilato di sodio usato nella febbre reumatica e come antipiretico
- 1898 → Hoffman della Bayer sintetizza l'acido acetilsalicilico
- 1899 → Introdotto nella pratica medica con il nome di Aspirina
- 1964 → Indometacina
- 1971 → Viene scoperto che l'effetto antinfiammatorio è dovuto all'inibizione della ciclossigenasi e quindi alla sintesi della PG
- 1973 → Acidi propionici sintetizzati nel tentativo di ridurre gli effetti collaterali (ibuprofene e naprossene)
- 1979 → Piroxicam a lunga durata d'azione
- 1988 → Clonato l'enzima ciclossigenasi
- 1991 → Identificata e clonata un'altra isoforma di cicloossigenasi chiamata COX-2

SALICILATI: Acido salicilico, Acido acetilsalicilico, Diflunisal, Olsalazina, Sulfasalazina

I salicilati agiscono generalmente in virtù del loro contenuto di acido salicilico; I tipi di dolore generalmente sensibili ai salicilati sono quelli di lieve intensità (cefalea, mialgia, artralgia) che originano dalle strutture tegumentarie piuttosto che dai visceri profondi. I salicilati sono gli analgesici più utilizzati ed esercitano la loro azione antidolorifica prevalentemente mediante meccanismi periferici.

ACIDO ACETIL SALICILICO

Utilizzato in ampio intervallo di concentrazioni

100 mg/die AZIONE ANTIAGGREGANTE

(Cardioaspirin100)

Prevenzione e la profilassi della trombosi coronarica, dell'ictus cerebrale, ect...

0.3-1g/die AZIONE ANTIPIRETICA-ANALGESICA

2-6g/die AZIONE ANTINFIAMMATORIA

Trattamento sintomatico di Artrite reumatoide, Osteoartrite, Artrosi

Interesse farmacologico dell'aspirina



Meccanismo irreversibile → effetto antiplastrinico a lunga durata → uso a basse dosi nella prevenzione cardiovascolare

Possibile meccanismo di prevenzione contro il cancro
Trattamento dell'artrite gottosa

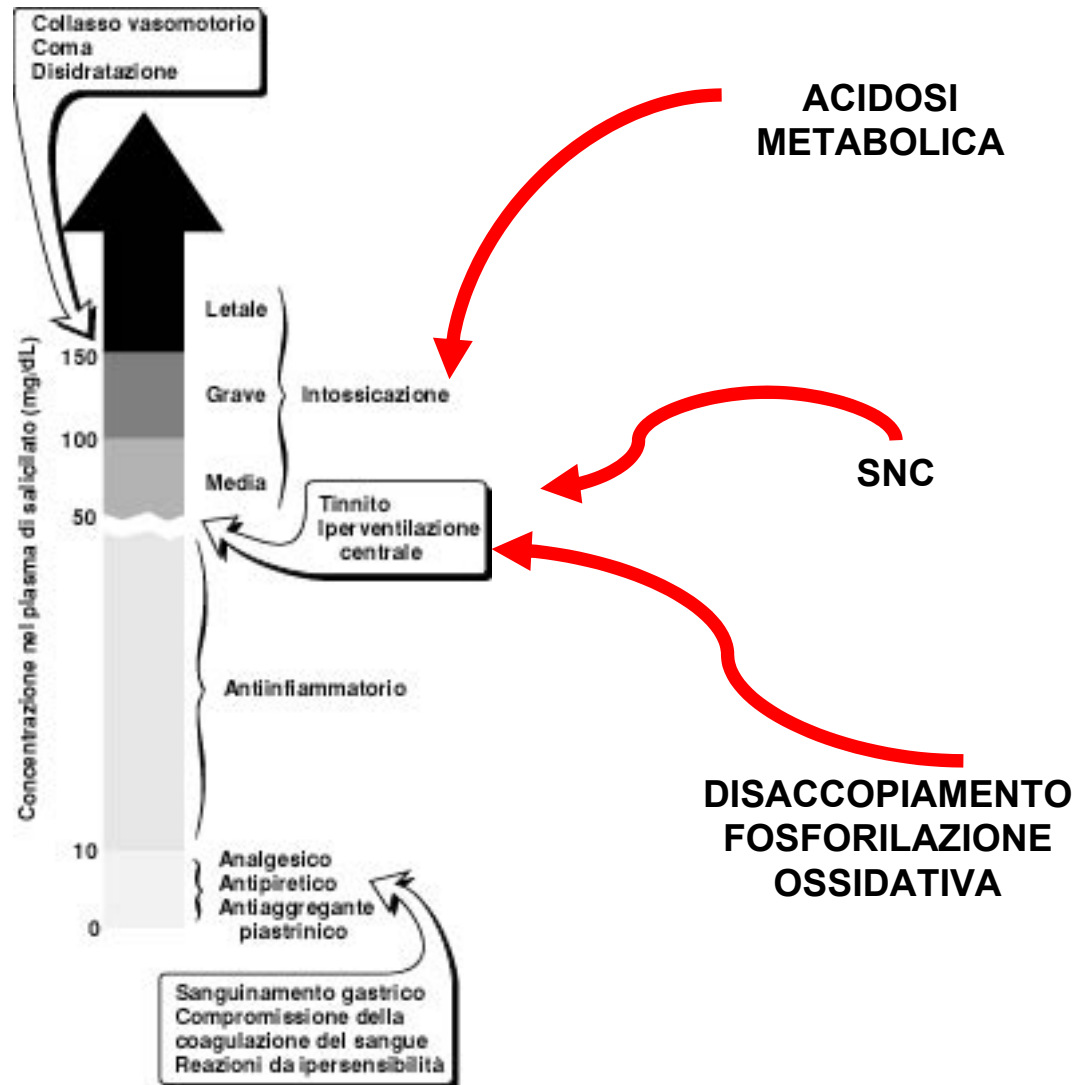
EFFETTI TOSSICI

10-30 g di aspirina possono già essere letali, in particolare nel bambino.

INTOSSICAZIONE LIEVE (SALICILISMO): cefalea, vertigini, tinnito, ipoacusia, offuscamento della vista, confusione mentale, stanchezza, sonnolenza, sudorazione, sete, iperventilazione, nausea, vomito, occasionalmente diarrea.

INTOSSICAZIONE GRAVE: sintomi centrali (convulsioni generalizzate e coma). Una caratteristica dell'intossicazione è l'alterazione dell'equilibrio acido-base e della composizione di elettroliti plasmatici. Una rara complicanza è la porpora trombocitopenica. Al progredire dell'intossicazione, la stimolazione centrale viene seguita da depressione crescente, stupore e coma. Seguono collasso cardiovascolare, insufficienza respiratoria e talvolta convulsioni terminali con apnea ed edema polmonare. La morte sopraggiunge per insufficienza respiratoria dopo un periodo di incoscienza.

PARALISI RESPIRATORIA



IPERSENSIBILITA': la somministrazione di aspirina e altri FANS può indurre reazioni gravi, talvolta con esito fatale. Il trattamento è quello normalmente impiegato nelle reazioni anafilattiche acute, e l'adrenalina è il farmaco di elezione.

CANCRO DEL COLON: studi epidemiologici suggeriscono che l'assunzione di 4-6 compresse da 325 mg di aspirina alla settimana è associato a una riduzione del 50% dell'incidenza di questo tumore. L'effetto dei FANS sul CA del colon potrebbe essere mediato dall'inibizione della COX-2, che è molto espressa in questo tipo di tumore.

AVVERTENZE

- L'uso di salicilati è una possibile causa nella grave epatopatia ed encefalopatia osservate nella sindrome di Reye nel bambino. **NON SOMMINISTRARE SOTTO I 16 ANNI.**
- Una singola dose di 0,65 g di aspirina (2 compresse) raddoppia il tempo di sanguinamento per 4-7 giorni in soggetti sani
- La terapia con aspirina andrebbe sospesa almeno 1 settimana prima degli interventi chirurgici
- I salicilati sopprimono la sintomatologia clinica ma non hanno effetti sulle sequele della malattia reumatica.

- Non ci sono evidenze che indichino danni fetali da salicilati nell'uomo. Tuttavia, si verificano talvolta mortalità perinatale, anemia, emorragie preparto e postparto, gestazione prolungata e complicazioni durante il parto.
- L'uso dell'aspirina dovrebbe essere assolutamente evitato nel terzo trimestre di gravidanza, anche perché potrebbe causare la chiusura prematura del dotto arterioso.

ALTRI IMPIEGHI

- L'acido salicilico ha un effetto molto irritante sulla cute e sulla mucosa, e distrugge le cellule epiteliali. La sua azione cheratolitica viene utilizzata nel trattamento locale di verruche, calli, infezioni fungine e alcuni tipi di dermatite eczematosa.

NITRO-ASPIRINA

Rilascia per attivazione metabolica
NO gastroprotettivo e coinvolto in
reazioni infiammatorie

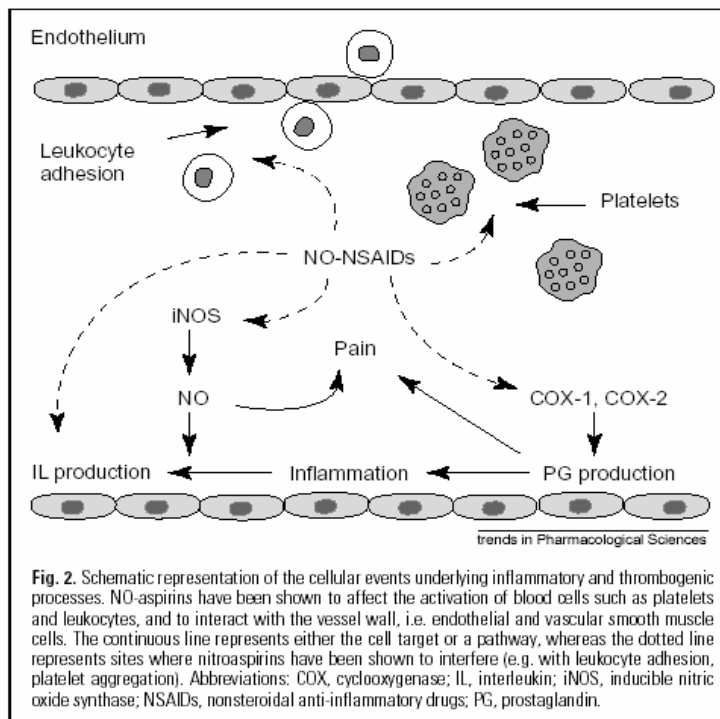
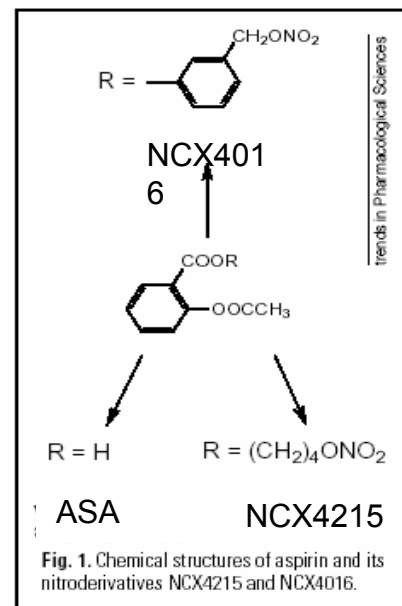
Vantaggi NO-Aspirina:

Attività antinfiammatoria

analgesica

antitromotica

Buona tollerabilità G.I.



ALTRI USI DEI SALICILATI

Trattamento della retto-colite ulcerosa e Morbo di Crohn

MESALAMINA

OLSALAZINA

MESALAZINA

SULFASALAZINA

Poco assorbiti dal tratto gastro-intestinale, raggiungono concentrazioni terapeutiche o vengono attivati nel colon

PARACETAMOLO (Tachipirina, Acetamol, Efferalgan, Levadol)

- Analgesico, antipiretico, ma **debolissimo antiinfiammatorio**
- Efficace alternativa all'aspirina come analgesico e antipiretico
- Somministrato per via orale, picco plasmatico in 30-60 min e metabolismo epatico ($t_{1/2}=2-4$ ore)
- Si distribuisce in modo uniforme nei liquidi extracellulari
- Coniugazione epatica con acido glucuronico (60%), acido solforico (35%) e cisteina (3%). I bambini hanno una ridotta capacità di glucuronizzazione del farmaco.

EFFETTI TOSSICI: alle dosi terapeutiche è ben tollerato. Nel sovradosaggio acuto si verifica una necrosi epatica dose-dipendente potenzialmente fatale. Il meccanismo tossico coinvolge la conversione del paracetamolo in N-acetil-benzochinonimina da parte del P450. In circostanze normali la N-acetil-benzochinonimina viene inattivata mediante coniugazione con glutathione. Tuttavia, in condizioni di sovradosaggio le scorte epatiche di glutathione vengono depletate e il metabolita tossico danneggia gli epatociti. Nell'adulto si manifesta tossicità alle dosi di 10-15 g, e 20-25 g sono già letali.

La N-acetilcisteina è un antidoto efficace per l'intossicazione da paracetamolo.

Meccanismo antipiretico ed analgesico del paracetamolo

Ipotesi

- inibizione delle COX-3, isoforma presente maggiormente a livello centrale e interazione con le COX-2 solo quando l'attività è bassa (il che spiegherebbe l'assenza di effetto antinfiammatorio)
- possibile profarmaco; la forma attiva, ossidata in vivo, potrebbe interagire con i nocicettori tramite specifici canali ionici TRAP1 (effetto analgesico)
- azione sul sistema degli endocannabinoidi, agendo da antagonista indiretto (effetto analgesico)

ACIDI INDOLO E INDENE ACETICO

INDOMETACINA

POTENTE ANTINFIAMMATORIO

↓ COX ↓ motilità leucociti polimorfonucleati

ANALGESICO E ANTINFIAMMATORIO



INIBIZIONE COX TEMPO-DIPENDENTE

ARTRITE REUMATOIDE
OSTEOARTROSI
SPONDILITE ANCHILOSANTE

- Agente Tocolitico
- Per ridurre pervietà dotto arterioso neonato

Effetti tossici

Si verificano nel 35-50% dei pazienti

G.I: ulcerazioni e sanguinamento

SNC: cefalea frontale, capogiri, vertigini, confusione

EMETOPOIESI: neutropenia, trombocitopenia

IPERSENSIBILITÀ

SULINDAC

Profarmaco del metabolita attivo



relativo solfuro



500 volte più attivo ↓ COX

Minore tossicità G.I: la mucosa gastrica non è esposta al metabolita attivo

Minore tossicità renale: viene formato il sulfossido a livello renale

Minore tossicità al livello del SNC: effetti simili all'indometacina, solo più lievi

ARTRITE REUMATOIDE

OSTEOARTROSI

SPONDILITE ANCHILOSANTE

ETODOLAC

**Antinfiammatorio e Analgesico con
minori effetti GI**

Maggiore selettività per la COX-2

ARTRITE REUMATOIDE

OSTEOARTROSI

SPONDILITE ANCHILOSANTE

FENAMATI DERIVATI ANTRANILICI

AC. MEFENAMICO

AC. FLUFENAMICO

MECLOFENAMATO
SODICO

NON HANNO ALCUN VANTAGGIO RISPETTO AGLI ALTRI FANS!

INIBIZIONE COX REVERSIBILE

ANALGESICI (DISMENORREA)

OSTEOARTROSI

ARTRITE REUMATOIDE

PIRAZOLONICI

FENILBUTAZONE: Efficace, ma tossico come agente antinfiammatorio

- Agranulocitosi
- G.I

METAMIZOLO (dipiridone): Analgesico e antipiretico (COX3?).

Agranulocitosi e ipotensione (apertore KATP)

SULFINPIRAZONE: usato nella gotta (uricosurico)

DERIVATI ACIDO ETERO ARIL ACETICO

DICLOFENAC

ANALGESICO, ANTIPIRETICO E ANTINFIAMMATORIO

Più potente di indometacina e altri

Si accumula nel liquido sinoviale

Durata > $t_{1/2}$

ARTRITE REUMATOIDE

OSTEOARTROSI

SPONDILITE ANCHILOSANTE

100-200mg/die

ANALGESICO (dolore post-operatorio, dismenorrea ect)

EFFETTI TOSSICI

G.I., epatopatia, ritenzione liquidi

ANALGESICO
ANTIPIRETICO
ANTINFIAMMATORIO

TOLMETINA

Leggermente più tollerato di aspirina e indometacina

KETOROLAC

Potente analgesico con poca attività antinfiammatoria

Usato per via parenterale dolore post-operatorio, dolore cronico

Elevata incidenza di effetti collaterali

DERIVATI DELL'ACIDO PROPIONICO

PRINCIPIO ATTIVO	FORMULAZIONI	DOSE ANTINFIAMMATORIA USUALE
IBUPROFENE	Compresse	400mg, 3-4 volte al giorno
NAPROXENE	Compresse; Sospensione	250-500 mg, 2 volte al giorno
NAPROXENE SODICO	Compresse	275-550 mg, 2 volte al giorno
FENOPROFENE	Compresse; Capsule	300-600 mg, 3-4 volte al giorno
KETOPROFENE	Capsule	150-300mg, 3-4 volte al giorno
FLURBIPROFENE	Compresse	50-75mg, 2-4 volte al giorno
OXAPROZINA	Compresse	600-1200mg, 1volta al giorno

EFFETTI COLLATERALI:

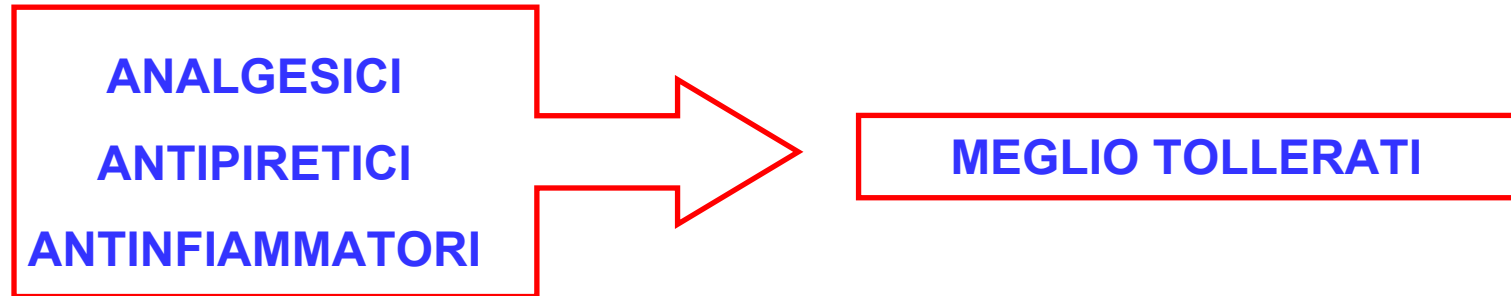
G.I, SNC, ematopoietici

presenti ma meno severi rispetto agli altri FANS

IBUPROFENE → **INIBIZIONE REVERSIBILE**

FLURBIPROFENE → **INIBIZIONE TEMPO-DIPENDENTE**

OXICAMI



PIROXICAM

Trattamento a lungo termine artrite reumatoide e osteoartrite

Lunga emivita: 1 sola dose giornaliera 20mg

Dismenorrea, gotta, dolore post-operatorio

MELOXICAM

INIBITORE SELETTIVO COX-2

Minori effetti GI e renali

7.5 mg/die OSTEOARTROSI

NABUMETONE

Profarmaco acido scarsamente assorbito a livello gastrico (si evita il fenomeno dell'ion-trapping nella mucosa gastrica).

Il metabolita attivo (acido 6-metossi-2-naftilacetico) inibisce preferenzialmente la COX-2

Efficace ad alte dosi (1000-1500mg/die)

Trattamenti cronici con Nabumetone sull'uomo indicano tossicità G.I. molto bassa (0.5%)

NIMESULIDE

50 volte più potente su COX-2, riduce la funzione leucocitaria. Blocca metalloproteinasi dei condrociti articolari

Effetti collaterali G:I nel 5-10% dei pazienti

MORNIFLUMATO

Antipiretico COX-2 selettivo

N.B.:

Gli inibitori COX-2 selettivi non sono ANTITROMBOTICI

Nomi Commerciali delle Specialità Medicinali riportate in Tabella

*(per le indicazioni delle singole specialità medicinali si rimanda alle rispettive schede tecniche)
(Sono state escluse le forme farmaceutiche ad uso topico)*

Nimesulide: AULIN MITE OS GRAT, AULIN (OS GRAT, CPR, SUPP), MESULID (OS GRAT, CPR, SUPP), MESULID MITE OS BUST, ALGOLIDER OS GRAT, RESULIN (OS GRAT, CPR), LEDOREN (OS GRAT, CPR), NIMS OS GRAT, SULIDAMOR (OS GRAT, CPR), FLOLID (OS GRAT, CPR), REMOV (OS GRAT, CPR), NIMESULIDE BIG BUST, NIMESULENE (CPR, BUST, SUPP), ALGIMESIL (OS GRAT, CPR), NIMEDEX BUST, SULIDE (OS GRAT, CPR), MESULID FAST OS BUST, NIMESULIDE MIPHAR (BUST, CPR), EUDOLENE OS GRAT, NOALGOS OS GRAT, DOMES (OS GRAT, CPR ORO DISP), NIMESULIDE SANDOZ (OS BUST, CPS), NIMESULIDE ALTER BUST, ISODOL OS GRAT, NOXALIDE GTT OS SOSP 5%, NIMENOL OS SOSP, NIMESULIDE ANG BUST, SOLVING (OS GRAT, CPR), EFRIDOL OS GRAT, DIMESUL OS GRAT, NIMESULIDE DOROM BUST, NIMESULIDE TEVA (GRAT, CPR), NIMESULIDE M.G. (OS BUST, CPR), NERELID (OS GRAT, CPS), NIMESULIDE JET OS BUST, DOLOXTREN OS SOSP 5%, AREUMA (OS GRAT, CPR, SUPP), NIMESULIDE DOC (BUST, CPR), NIMESULIDE EG (OS BUST, CPR), NIMESULIDE RATIO (BUST, CPR), NIMESULIDE RANB BUST, NIMESULIDE PLIVA (BUST, CPR), FANSULIDE (OS GRAT, CPR), IDEALID CPR, OS BUST, NIMESULIDE AL OS BUST, NIMESULIDE HEXAL (BUST, CPR), DELFOS OS BUST, NIMESULIDE UNION (BUST, CPR), ORONIME CPR ORODISP, PANTAMES CPR OROD, NIMESULIDE GNR BUST =>SANDOZ, IDEALID=>NIMESULIDE ALMUS

Paracetamolo: VERAMON CPR, ANTIREUMINA CPR, SARIDON CPR, NEONISIDINA CPR, ODONTALGICO DR KNAPP CACHETS, PUERNOL SCIR 2,5%, TACHIPIRINA (SCIR 2,4%, CPR, CPR DIV, SUPP, OS GTT 10%, GRAT EFF, CPR EFF 1G), INFLUVIT CPR, ANTIFLU CPR, LONARID (CPR, SUPP), NEOCIBALGINA CPR, FLUENTAL (CPR, SUPP, SCIR), RAFFREDDOREMED (CPR EFF, CPS), ACETAMOL (GRAT EFF, CPR, CPR EFF DIV, SUPP, SCIR), NORMAFU CPR, VICKS MEDINAIT SCIR, NEONEVRAL CPR, ACTIGRIP (CPR, SCIR), PANADOL CPR RIV, SANIPIRINA (CPR, SUPP, OS FL), NEOOPTALIDON CPR RIV, EFFERALGAN (CPR, CPR EFF, SCIR 3%, POLV EFF, SUPP), COEFFERALGAN (CPR, CPR EFF), TRIAMINIC FLU CPR EFF, HONEYFLU (CPS MOLLI, SCIR), BRONCHENOLO ANTIFLU BUST, TACHIFLU CPR EFF, ALGOPIRINA CPR, INFLUMED CPR RIV, BUSCOPAN COMPOSITUM C.M. (CPR, SUPP), PARACETAMOLO (CPR, CPR EFF, SUPP), PARACETAMOLO SELLA, CPR PARACETAMOLO AFOM CPR, PARACETAMOLO D&G CPR, TACHIDOL (SCIR, GRAT EFF), HONEYCOLD CPS MOLLI, PARACETAMOLO OFF (CPR, SCIR 2,5%), PARACETAMOLO TEVA (CPR, SUPP), PARACETAMOLO RAT. (CPR, CPR EFF), TACHINOTTE SCIR, TACHIPIRINA FLASHTAB CPR, TACHIFLUDEC BUST, ZERINOLFLU CPR EFF, ZERINETTA C.M. SUPP, ZERINOL C.M. (CPR RIV, SUPP), DEPALGOS CPR RIV, ACTIDUE GIORNO&NOTTE CM CP, PERFALGAN INF, BABYRINOLO C.M. SCIR, SINEGRIPCPR EFF, PARACETAMOLO VIT C RATIO CP, PARACETAMOLO RAN. OS SOL, PARACETAMOLO M.G., MINOFEN OS FL, PARINVENZA CPR EFF, PIROS (CPR EFF, SCIR 2,4%), CEBION FEBBRE/DOLORE CPR EFF, ADOLEF CPR EFF, PARACETAMOLO ABC OS SOL, EFFERALGAN (CPR EFF, SUPP), BRONCONAIT => TACHINOTTE, CODEINA 30MG PARACETAMOLO 325MG

Ibuprofene: BRUFEN (OS GRAT, CPR RIV), ALGOFEN CPR RIV, ARFEN (CPR, IM, NUROFEN CPR RIV, CIBALGINA DOL CPR RIV, MOMENT (GRAT, CPR RIV, CPR EFF, OS GTT), FASPIC GRAT, ANTALGIL CPR, CALMINE CPR RIV, ANTALISIN CPR RIV, BUSCOFEN CPS MOLLI, CIBALGINA DUE FAST CPR, VICKS FLU ACTION CPR RIV, NUREFLEX OS SOSP, NUROFEN INFLUEN. RAFFREDD CPR, IBUPROFENE PL CPR EFF, SUBITENE CPR EFF, SERACTIL CPR RIV, NUROFAST CPS, ANTALFORT CPR RIV, MOMENTACT CPR RIV, NUROSOLV CPR OROD, LIM ANTALFEBAL OS SOSP 2%, PEDEA EV, DOLOCYL =>CIBALGINA DOL CPR, SOLVIFLU =>NUROFEN INFLUENZA E

Ketoprofene: ORUDIS (CPS, SUPP, IM, EV), FLEXEN (CPS, CPS R.P., SUPP, IV, IM), FASTUM CPR, MEFROFEN (CPS, SUPP), ARTROSILENE (CPS R.P., SUPP), IMKETARTRIUM CPR, IBIFEN (OS GRAT EFF, OS GTT, CPS, CPR R.P., IV, IM), KETOPROFENE SANDOZ CPS RP, TOPREK CPR, OKI (OS GRAT, OS GTT, IM, SUPP), KETODOL CPR R.M, ALKET CPS R.P., KETOPLUS CPS R.P., KETOPROFENE EG CPS, CPS R.P., KETOPROFENE (DOC CPS, R.P.), EUKETOS CPS R.P., KETOSELECT CPS, DOLGOSIN (CPS RIG R.P. IM), ISOFENAL IM, KETOPROFENE UNION IM, KETOPROFENE EG IM, KETOPROFENE AL IM.

COX-1

Enzima costitutivo presente in quasi tutte le cellule ed i tessuti



ATTIVAZIONE COX-1



**PRODUZIONE DI PG
FISIOLOGICHE**

INIBIZIONE COX-1



EFFETTI COLLATERALI FANS

COX-3 (variante della COX-1) :

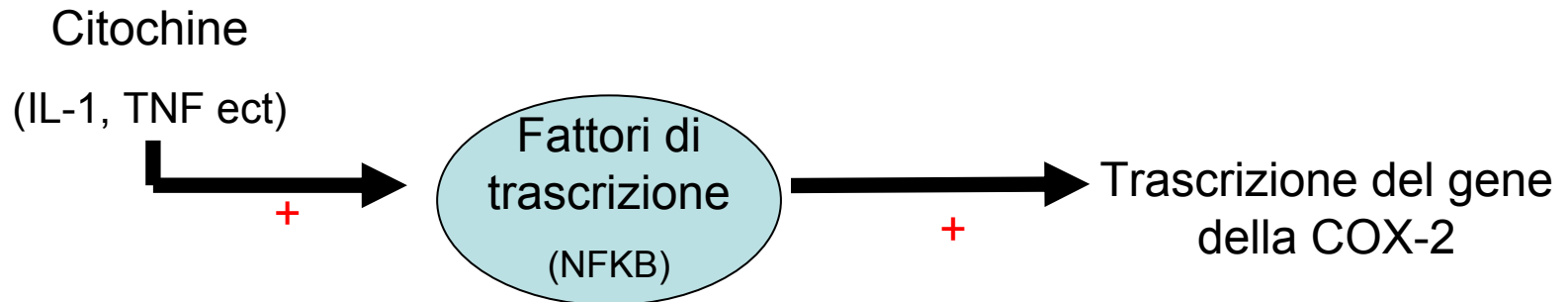
espressa in alcuni tessuti quali il cervello.

Responsabile effetto analgesico (paracetamolo) ???

COX-2

Omologia del 60%

ENZIMA INDUCIBILE IN: Fibroblasti, Mastociti, Macrofagi, Cellule Epiteliali, Neuroni



INDUZIONE COX-2



**PRODUZIONE DI PG
PROINFIAMMATORIE**

INIBIZIONE COX-2



EFFETTO TERAPEUTICO FANS

SELETTIVITA'

La valutazione della selettività dei FANS attualmente in uso verso le COX può essere solo indicativa. I valori riportati sono basati sulla misurazione dell'IC₅₀(μm)

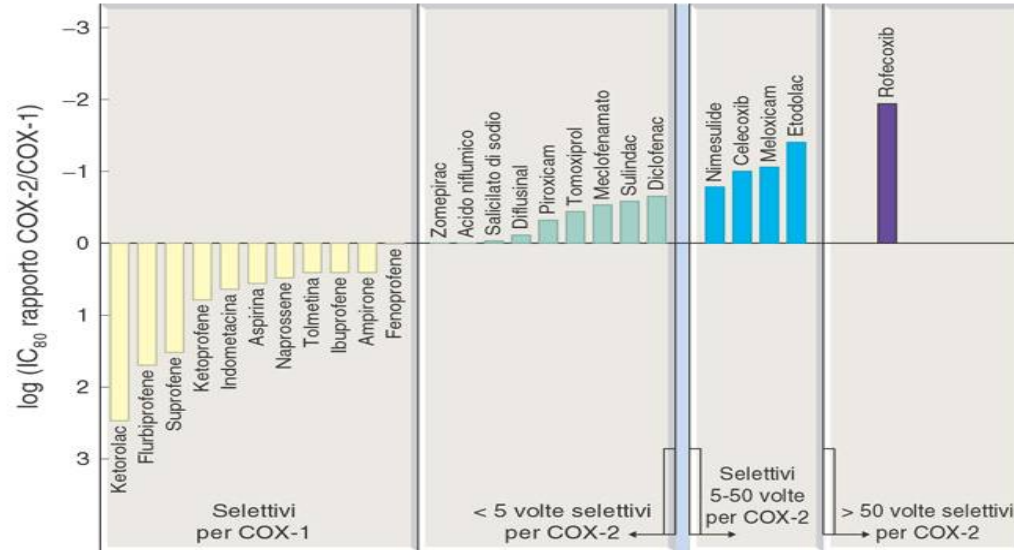
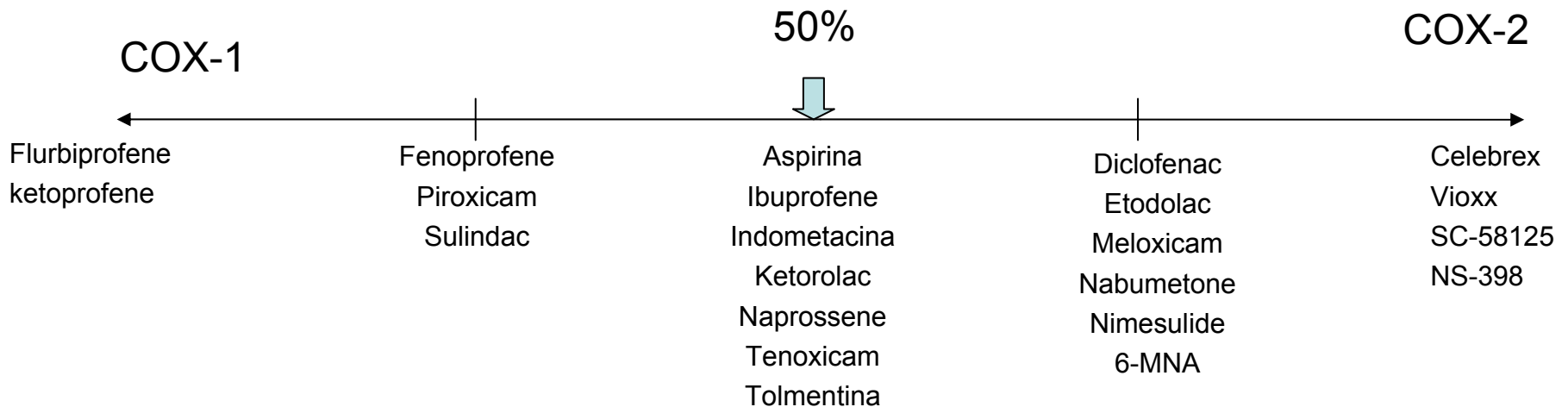
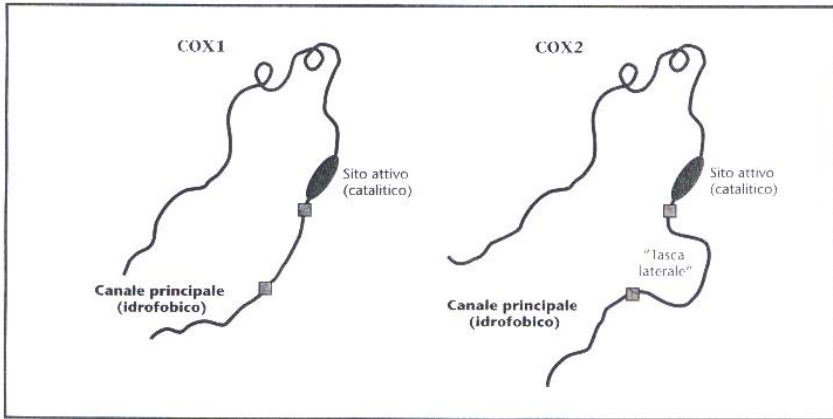
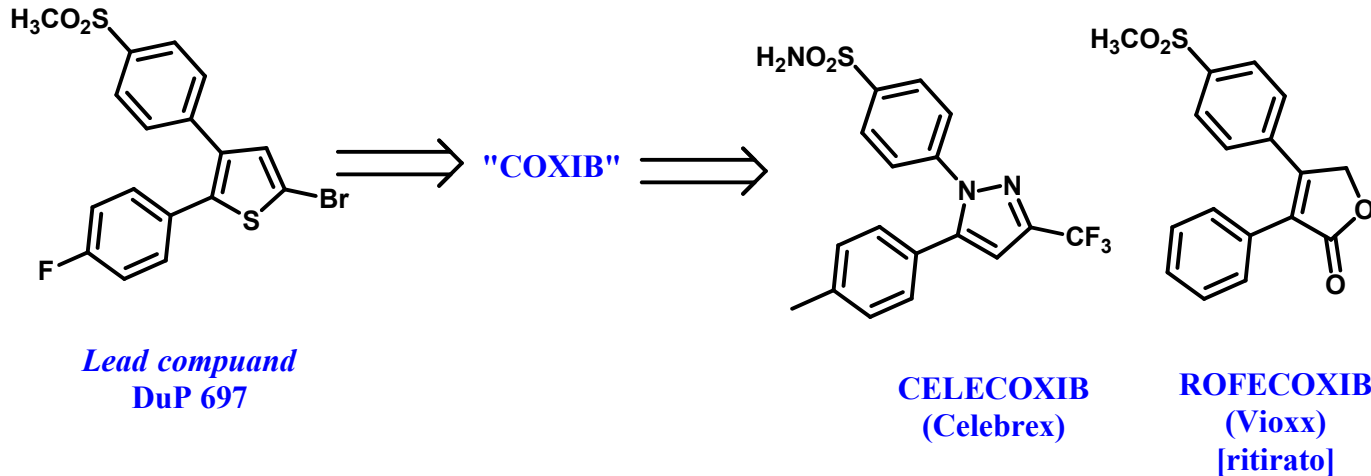


Fig. 16.01 tratta da "Farmacologia" Rang



COXIB

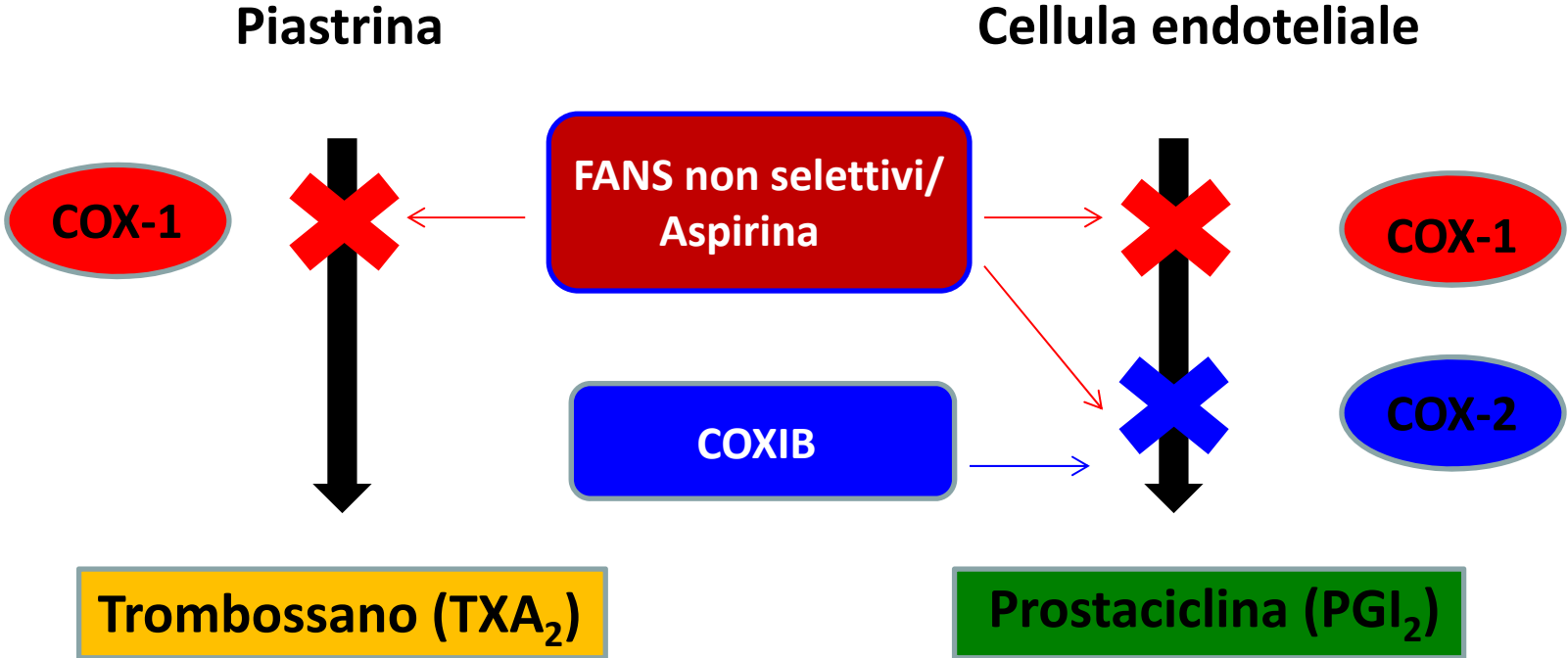


- potenti antinfiammatori
- possibili ulteriori usi
- minori effetti gastrolesivi e antiaggreganti
- **svantaggi della selettività**



Maggiore incidenza di infarto
Severi effetti cardiovascolari

COXIB



Vasocostrittore
promuove l'aggregazione piastrinica

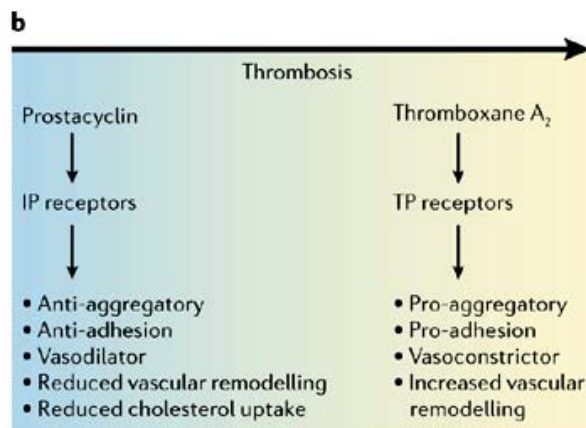
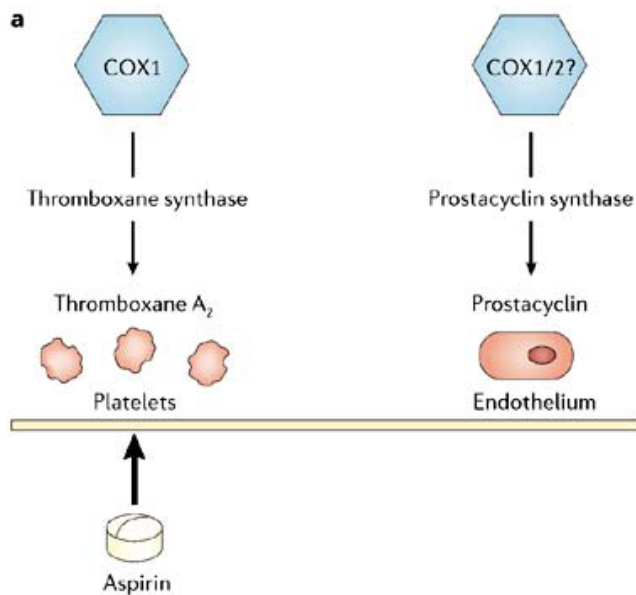
Emostasi Trombosi

FANS -> effetti emorragici

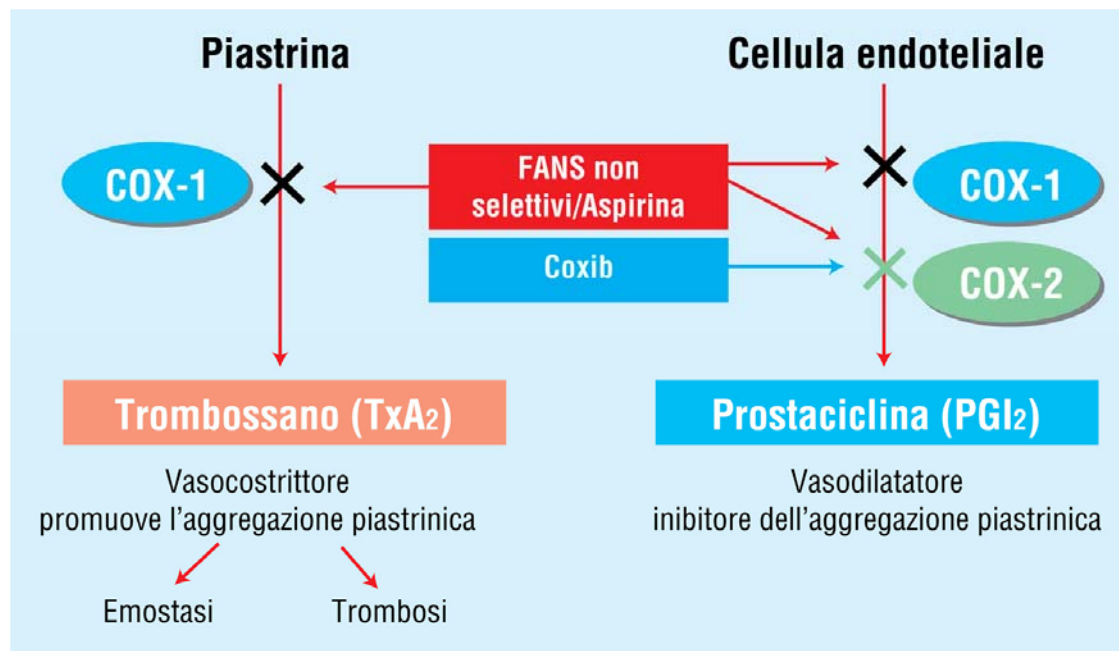
Vasodilatazione
Inibizione aggregazione piastrinica

FANS -> vasocostrizione

INIBITORI COX-2 SELETTIVI : reale vantaggio?



Aumento rischio patologie trombotiche



ENTUSIASMO DA LIMITARE

- **Espressione COX-1 nei tessuti infiammati**
- **Cox-2 è costitutiva in alcuni tessuti(cervello, testicoli, prostata, rene e vasi)**
 - ↑ Durante il travaglio
 - ↑ A livello G.I. sotto stress ulcerogeni come meccanismo compensatorio
- **Alcuni COX-2 selettivi hanno azione antinfiammatoria a dosi elevate (alle quali inibiscono anche la COX-1)**
- **Topi KO per COX-2 mostrano processi infiammatori mentre topi KO per COX-1 no**
- **PG prodotte da COX-1 contribuiscono all'infiammazione**

Note informative

Nota Informativa Importante su Nimesulide (17/02/2012)

Sicurezza

17/02/2012

Nuove ed importanti informazioni su [Nimesulide](#) e restrizione delle *indicazioni terapeutiche*.
A seguito di quanto stabilito dalla Commissione Europea, con la Decisione (n. C(2011) 10130) del 20/01/2012, l'uso dei medicinali per uso sistemico contenenti nimesulide è limitato esclusivamente alle condizioni acute: trattamento del dolore acuto e della dismenorrea primaria. Ne consegue che i medicinali per uso sistemico contenenti nimesulide non sono più prescrivibili per l'uso cronico del trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa.

Ritiro dal commercio dei medicinali a base di rofecoxib

Comunicato stampa 2/2004
29/09/2004

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha ricevuto in data 30 settembre 2004 dalla casa farmaceutica Merck Sharp & Dohme la comunicazione del ritiro volontario dal mercato mondiale dei medicinali a base di rofecoxib (in Italia Vioxx Arofexx Cossil Dolcoxx Dolostop e Miraxx) a causa di un aumento del rischio di eventi cardiovascolari gravi, osservato nel corso di una recente sperimentazione clinica condotta per una indicazione terapeutica (poliposi recidivante in pazienti con storia di adenoma del colon-retto) diversa da quelle approvate a livello internazionale.

AZIONE ANALGESICA-ANTIPIRETICA

CRITERI DI SCELTA DI UN FANS

- **MINORE O ASSENTE ATTIVITA' ANTINFIAMMATORIA**
- **MINORE TOSSICITA'**
- **SEDE D'AZIONE (A LIVELLO CENTRALE)**
- **DOSE:**

BASSE DOSI → EFFETTI ANALGESICI

ALTE DOSI → EFFETTI ANTINFIAMMATORI

Trattamento della febbre e del dolore lieve-moderato

Cefalea, Mialgia, Nevralgia, Mal di denti, Dismenorrea, Dolore post-operatorio

ACIDO ACETIL SALICILICO 0.3-0.6 g

PARACETAMOLO:

- PRIVO DI EFFETTI ANTINFIAMMATORI ↔ NO INIBIZIONE COX IN PRESENZA DI PEROSSIDI
- AZIONE ANALGESICA SPINALE E SOVRASPINALE
- SCARSI EFFETTI GI
- FARMACO DI PRIMA SCELTA COME ANALGESICO-ANTIPIRETICO IN BAMBINI, AZIANI E GASTRITICI

N.B: EPATOTOSSICITÀ DA ALTI DOSAGGI!

IBUPROFENE	200mg
KETOPROFENE	50mg
NAPROSSENE	250mg

**PIU' POTENTI E MEGLIO
TOLLERATI RISPETTO
ALL'ASPIRINA**

TRATTAMENTO DOLORE INTENSO E/O CRONICO

KETOROLAC 30mg (i.m ed e.v):

- **MODESTA ATTIVITÀ ANTINFIAMMATORIA**
- **EFFICACIA ANALGESICA UGUALE O SUPERIORE AGLI OPPIOIDI**

PARACETAMOLO+CODEINA

FANS E MALATTIE OSTEOARTICOLARI CRONICHE

**ARTRITE REUMATOIDE
SPONDILITE ANCHILOSANTE
OSTEOARTRITE
ARTROSI
AFFEZIONI MUSCOLO SCHELETRICHE**

TERAPIA SINTOMATICA

I FANS controllano efficacemente la flogosi ed il dolore e migliorano la funzione articolare e la mobilità

Possono ritardare la progressione della patologia grazie a proprietà ancillari

Tab. III: PROCESSI INFLUENZATI DAI FANS

Produzione di PG

Biosintesi Leucotrieni

Generazione di anioni perossidi

Liberazione enzimi lisosomiali

Adesione e aggregazione dei neutrofili

Fosforilazione ossidativa

Captazione di arachidonati

Funzione linfocitaria

Produzione del fattore reumatoide

Metabolismo della cartilagine

Attività enzimatiche(NADPH-OSSIDASI, FOSFOLIPASI C)

Gli effetti collaterali, soprattutto quelli a carico del sistema GI e quelli a livello renale diventano il criterio principale per la scelta del farmaco

N.B.:

RISPOSTA INDIVIDUALE AL FARMACO SIA PER EFFETTI TERAPEUTICI CHE COLLATERALI

NECESSITA' DI TERAPIE INDIVIDUALIZZATE!

PRINCIPALI FANS UTILIZZATI NEL TRATTAMENTO DELLE AFFEZIONI MUSCOLO-SCHELETRICHE

FARMACO	NOME COMMERCIALE	PREPARAZIONI E FASCIA SSN	EFFICACIA/ TOSSICITA'	NOTE E CARATTERISTICHE ANCILLARI
SALICILATI				
			*	ELEVATA TOSSICITÀ GI
INDOLI				
INDOMETACINA	<i>Indoxen Liometacen metacen</i>	Cps25-50 mg(A66) Sup 50-100mg(C) °i.m(A)	**	Inibisce la migrazione dei leucociti PMN nella sede dell'infiammazione Farmaco elettivo per spondilite anchilosante
SULINDAC	<i>Algocetil lyndak</i>	Cps 100-200 mg(A66)	***	Ridotta tossicità GI e renale perché è un profarmaco: assorbito ed escreto come sulfossido inattivo
FENAMATI				
ACIDO MEFENAMICO	<i>lysalgo</i>	Cps250mg (A66)	**	Elevata tossicità GI
ACIDO MECLOFENAMICO	<i>Lenidolor Mrclodol movens</i>	Cps100mg Sup200mg (c)	*	Elevata tossicità GI

FARMACO	NOME COMMERCIALE	PREPARAZIONI E FASCIA SSN	EFFICACIA/ TOSSICITA'	NOTE E CARATERISTICHE ANCILLARI
Acido feniacetico DICLOFENAC	<i>Voltaren</i> <i>Dicloream</i> <i>Dealgic</i> <i>deflamat</i>	Cps 50-110mg (A66) Sup Fiale i.m (A)	**	Riduce la formazione di leucotrieni
Acidi arilpropioni IBUPROFENE	<i>Brufen</i> <i>brufort</i>	Fiale i.m 400mg(A) Os 600mg(a66)	**	Inibisce la aggregazione di neutrofilii Buona tollerabilità GI
NAPROXENE	<i>naprosyn</i>	Cpr750mg Bust,500mg (A50)	**	Buona tollerabilità GI Buon effetto analgesico di supporto
FENAMATI KETORPOFENE	<i>Atrosilene</i> <i>Flexen</i> <i>Ketoprofene</i> <i>Orudis</i> <i>zepelindue</i>	Fiale i.m e i.v Ca.1000mg (A) Cps 100-320mg(A66) Supp.160 mg	*	Effetti GI nel 30% dei pazienti

FARMACO	NOME COMMERCIALE	PREPARAZIONI E FASCIA SSN	EFFICACIA/ TOSSICITA'	NOTE E CARATERISTICHE ANCILLARI
coxibici piroxicam	<i>Feldene</i> <i>Zacam</i> <i>Antiflog</i> <i>reucam</i>	Fiale 20mg (A) Cps. Bust.20mg (A66)	***	Lunga emivita: unica somm./die
piroxicam-+β-ciclodestrina	<i>Brexin</i> <i>cicladol</i>		***	L'associazione con β-ciclodestrina permette microincapsulazione, rapido assorbimento per via os, veloce comparsa dell'effetto, riduzione effetti collaterali GI
tenoxicam	<i>Dolmen</i> <i>Rexalgan</i> <i>Tilcotil</i>	Fiale i.m e i.v20mg (A) Cps.20mg (A66)	**	Lunga emivita come il piroxicam
meloxicam	<i>mobic</i>	Cps.7.5 mg (A66)	***	Lunga emivita Maggiore selettività e potenza verso COX-2

FARMACO	NOME COMMERCIALE	PREPARAZIONI E FASCIA SSN	EFFICACIA/ TOSSICITA'	NOTE E CARATTERISTICHE ANCILLARI
alcanoni NABUMETONE	<i>Artaxan</i> <i>nabuser</i>	Bust. e cpr 1g	***	Ridotta tossicità GI perché profarmaco: richiede ossidazione metabolica epatica
Sulfonamidi NIMESULIDE	<i>Aulin</i> <i>Mesulid</i> <i>Fansidol</i> <i>Laidor</i> <i>Ledoren</i> <i>Nimesulene</i> <i>nimesil</i>	Cps. e bust. 100mg (A66)	**	Inibisce la funzione dei leucociti PMN e la secrezione dei mediatori dell'infiammazione Buona inibizione COX-2 Ridotta tossicità GI <i>Tox epatica</i>

*****>***>* ORDINE PREFERENZA BASATA SU POTENZA ANTI-INFIAMMATORIA DEL FARMACO ED INCIDENZA DI EFFETTI TOSSICI**

FARMACOCINETICA DEI FANS

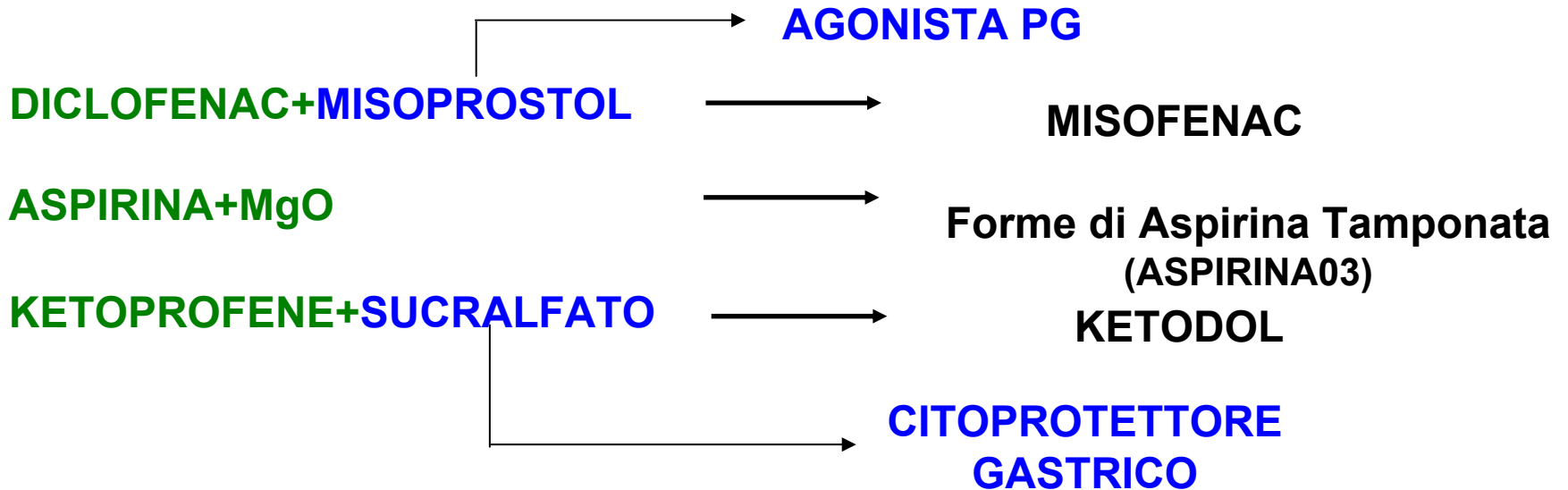
Farmaco	Via di somministrazione	T1/2(h)	Destino dopo assorbimento	Legame proteine plasmatiche (%)
ACIDI CARBOSSILICI				
Acido Acetisalilico	Orale	0.25	M(100%)	50-80
Salicilato di sodio	Orale	2-12	M(prevalntemente), R	50-80
Diflunisal	orale	8-12	M(prevalntemente), R	-
ACIDI PROPIONICI				
naproxene	Orale	12-14	M(prevalentemente),R	99
Ibuprofene	Orale	2-4	M(prevalntemente), R	99
Fenoprofene	Orale	2-3	M(prevalntemente), R	elevato
Ketoprofene	Orale	2-3	M(prevalentemente), R	99
flurbiprofene	orale	3-5	M(prevalentemente), R	elevato
ACIDI ACETICI				
Diclofenac	Orale	1-2	M(prevalentemente),R	elevato
Indometacina	Orale	3-5	M(prevalntemente), R	90
sulindac	Orale	15-17	M*, R (poco)	elevato
Tolmetina	Orale	1-7	M, R (50%)	99
etodolac	Orale	5-7	M(prevalentemente), R	99
ALTRI				
Acetaminofene	Orale	1-3	M(prevalentemente)	20-50
Meclofamato	Orale	2-3	M, R	99
Piroxicam	Orale	40-58	M, R (poco)	99
Nabumetone	Orale	20-30	M*, R	99

M, metabolizzazione, R, eliminazione per via renale come farmaco modificato

* metabolita attivo

ASSOCIAZIONI PER RIDURRE GLI EFFETTI COLLATERALI

Preparati farmaceutici già in associazione



Associazioni farmaco-terapeutiche

RANITIDINA (75 mg e 50 mg)

OMEPRAZOLO

SUCRALFATO

INTERAZIONI FARMACODINAMICHE TRA FANS E ALTRI FARMACI

FARMACI	EFFETTO
Anticoagulanti	Aumento del rischio di sanguinamento
Antiipertensivi	Riduzione della risposta antipertensiva
Ipoglicemizzanti	Ipoglicemia
Diuretici	Riduzione attività diuretica e natriuretica; Aggravamento scompenso cardiaco
Diuretici risparmiatori di K⁺	Iperpotassemia e ipercalcemia

ALTRE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE FANS

- ✓ **CHEMIOPREVENZIONE TUMORI (COLON)**
- ✓ **NEUROPROTEZIONE**

**ASPIRINA ↓ ESPRESSIONE NFκB INDOTTA DA
GLUTAMMATO (NEUROTOSSICITA')**

- ✓ **PATOLOGIE CRONICHE SU BASE IMMUNOLOGICA**

Prospettive future della terapia anti-infiammatoria

TRATTAMENTO DELL'ASMA

L'asma ha importanti componenti infiammatorie. Si è osservata un'aumentata espressione COX-2 nelle vie aeree e potenziali effetti di inibitori COX-2 selettivi, sebbene i classici FANS sono da evitare perchè favoriscono la produzione di leucotrieni (potenti agenti pro-asmatici).

Ruolo prioritario dei leucotrieni nel sostenere l'infiammazione cronica delle vie aeree dei soggetti asmatici, quali broncocostrizione, aumento della permeabilità vascolare, secrezione di muco, migrazione di eosinofili.

Le nuove terapie anti-infiammatorie prevedono l'uso di antagonisti recettoriali del leucotrieni LTC₄ (zafirlukast, montelukast)

CHEMIOPREVENZIONE DEI TUMORI

Evidenze recenti hanno proposto un'aumentata espressione della COX-2 ed una eccessiva produzione di PG nello sviluppo e nella progressione di alcune forme tumorali (carcinoma del colon, tumore della mammella)

Alcuni studi indicano una efficacia dei nuovi FANS COX-2 selettivi nel favorire l'apoptosi e nel bloccare la mitosi

Antinfiammatori non steroidei disponibili in Italia

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI			DISPENSAZIONE		RIMBORSABILITA' <i>(per la rimborsabilità delle singole specialità medicinali si rimanda al PFN)</i>		
	Dolore acuto	Dismenorrea	Osteoartrite	Soggetto a ricetta medica	Non soggetto a ricetta medica	Fascia A	Fascia C	Fascia A/NOTA*
Nimesulide	x	x	x	RNR			x	NOTA 66
Paracetamolo *	x	x		RR RR 30 gg.	automedicazione (SOP, OTC)		x	
ibuprofene	x	x	x	RR	automedicazione (OTC)	x (Arfen [®] im)	x	NOTA 66
ketoprofene	x	x	x	RR	automedicazione (OTC)	x <i>(le specialità iniettabili sono classificate come RR classe A)</i>	x	NOTA 66
desketoprofene		x		RR			x	
flurbiprofene			x	RR			x	NOTA 66
naprossene	x	x	x	RR	automedicazione (OTC)		x	NOTA 66
dexibuprofene	x	x	x	RR			x	NOTA 66
morniflumato	x		x	RR			x	
indometacina	x		x	RR		x <i>(le specialità iniettabili sono classificate come RR classe A)</i>	x	NOTA 66

* Analgesico-antipiretico

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI			DISPENZAZIONE		RIMBORSABILITA'		
	Dolore acuto	Dismenorrea	Osteoartrite	Soggetto a ricetta medica	Non soggetto a ricetta medica	<i>(per la rimborsabilità delle singole specialità medicinali si rimanda al PFN)</i>		
						Fascia A	Fascia C	Fascia A/NOTA*
ketorolac	X			RNR		X <i>Lixidol® im 3 fiale 30 mg 1 ml; Toradol® im ev 3 fiale 30 mg 1 ml;</i>	X	
proglumetacina			X	RR				NOTA 66
sulindac	X		X	RR				NOTA 66
aceclofenac	X	X	X	RR				NOTA 66
diclofenac		X	X	RR	automedicazione (OTC)	X <i>(le specialità iniettabili sono classificate come RR classe A)</i>	X	NOTA 66
associazioni (diclofenac + misoprostol)			X	RNR			X	NOTA 66/1
cinnoxicam	X		X	RR			X	NOTA 66
lornoxicam	X		X	RR			X <i>(Taigalor® iniettabile)</i>	NOTA 66
meloxicam	X		X	RR		X <i>(le specialità iniettabili sono classificate come RR classe A)</i>	X	NOTA 66
piroxicam	X	X	X	RR		X <i>(le specialità iniettabili sono classificate come RR classe A)</i>	X	NOTA 66

PRINCIPIO ATTIVO	INDICAZIONI			DISPENSAZIONE		RIMBORSABILITA' <i>(per la rimborsabilità delle singole specialità medicinali si rimanda al PFN)</i>		
	Dolore acuto	Dismenorrea	Osteoartrite	Soggetto a ricetta medica	Non soggetto a ricetta medica	Fascia A	Fascia C	Fascia A/NOTA*
tenoxicam	X		X	RR		X <i>(le specialità iniettabili sono classificate come RR classe A)</i>	X	NOTA 66
acido tiaprofenico	X		X	RR			X	NOTA 66
oxaprozina	X		X	RR				NOTA 66
acido mefenamico	X		X	RR				NOTA 66
acido meclofenamico		X	X	RR			X	
celecoxib	X		X	RR				NOTA 66
etoricoxib	X		X	RR				NOTA 66
nabumetone	X		X	RR				NOTA 66

* I farmaci soggetti a Nota 66 sono rimborsati dal SSN per le seguenti indicazioni:

- Artropatie su base connettivtica
- Osteoartrosi in fase algica o infiammatoria
- Dolore neoplastico
- Attacco acuto di gotta

I farmaci soggetti a Nota 1 sono rimborsati dal SSN per le seguenti indicazioni:

- Prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:
 - In trattamento cronico con farmaci antinfiammatori non steroidei
 - In terapia antiaggregante con ASA a basse dosi

Purchè sussista una delle seguenti condizioni di rischio:

- Storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante
- Concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici
- Età avanzata

RR: Ricetta Medica Ripetibile

RR 30 gg. validità 30 giorni per le associazioni con sostanze comprese nella Tabella II della L. 49/06

RNR: Ricetta da rinnovare volta per volta

