

FANS e Coxib



Spiraea ulmaria

FANS



- Metà del XVIII° secolo: il reverendo Edmund Stone descrive il successo dell'uso della corteccia di salice nella cura delle febbri malariche
- 1897: Felix Hoffman brevetta per la Bayer l'acido acetilsalicilico, che nel 1899 viene introdotto in medicina con il nome di aspirina.
- 1971: Vane propone che gli effetti terapeutici e tossici dei FANS siano mediati dall'inibizione della cicloossigenasi (COX) enzima chiave nella sintesi delle prostaglandine
- 1991: si scopre che esistono due isoforme di COX, la COX-1 e la COX-2.



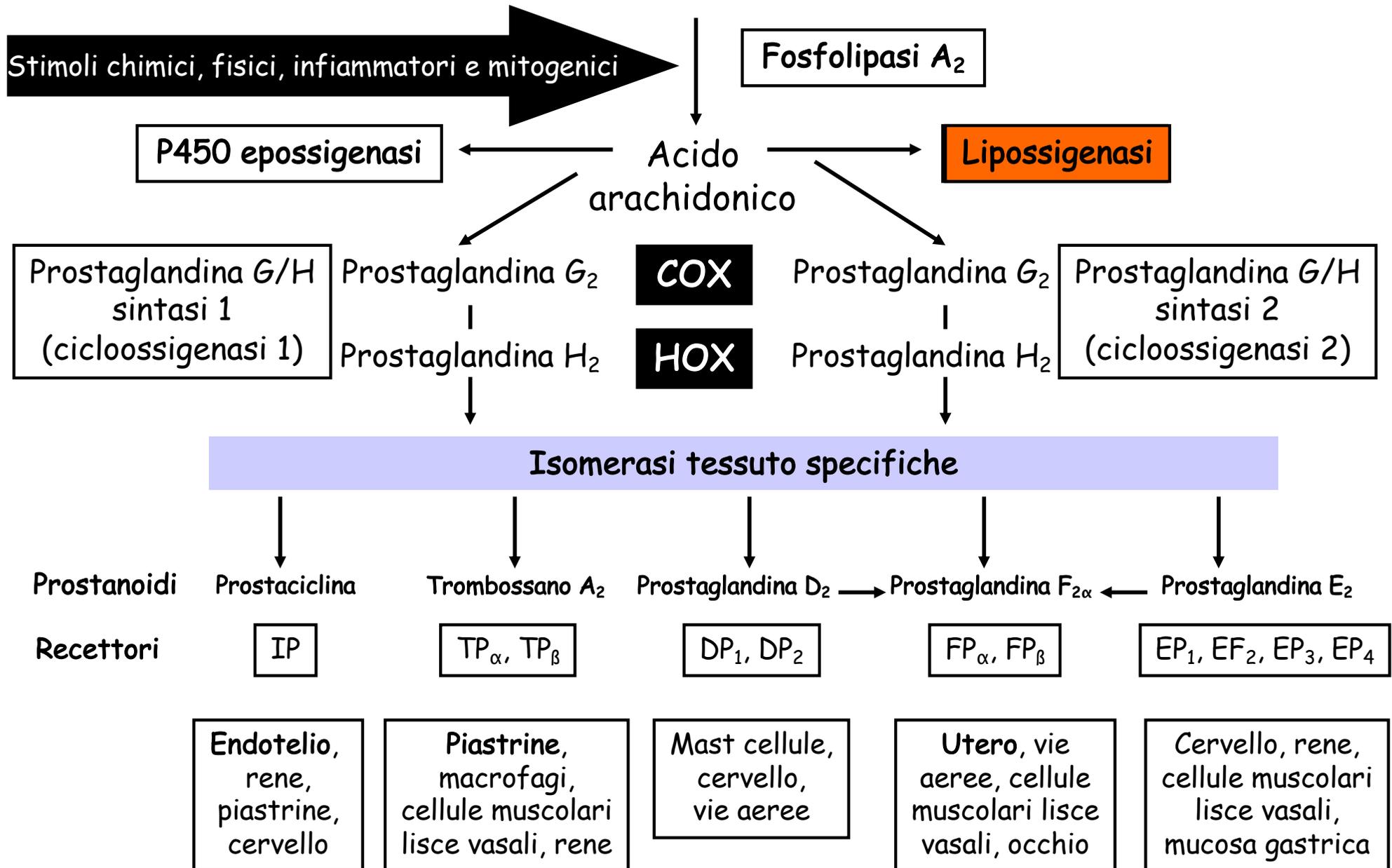
Felix Hoffmann

Eicosanoidi

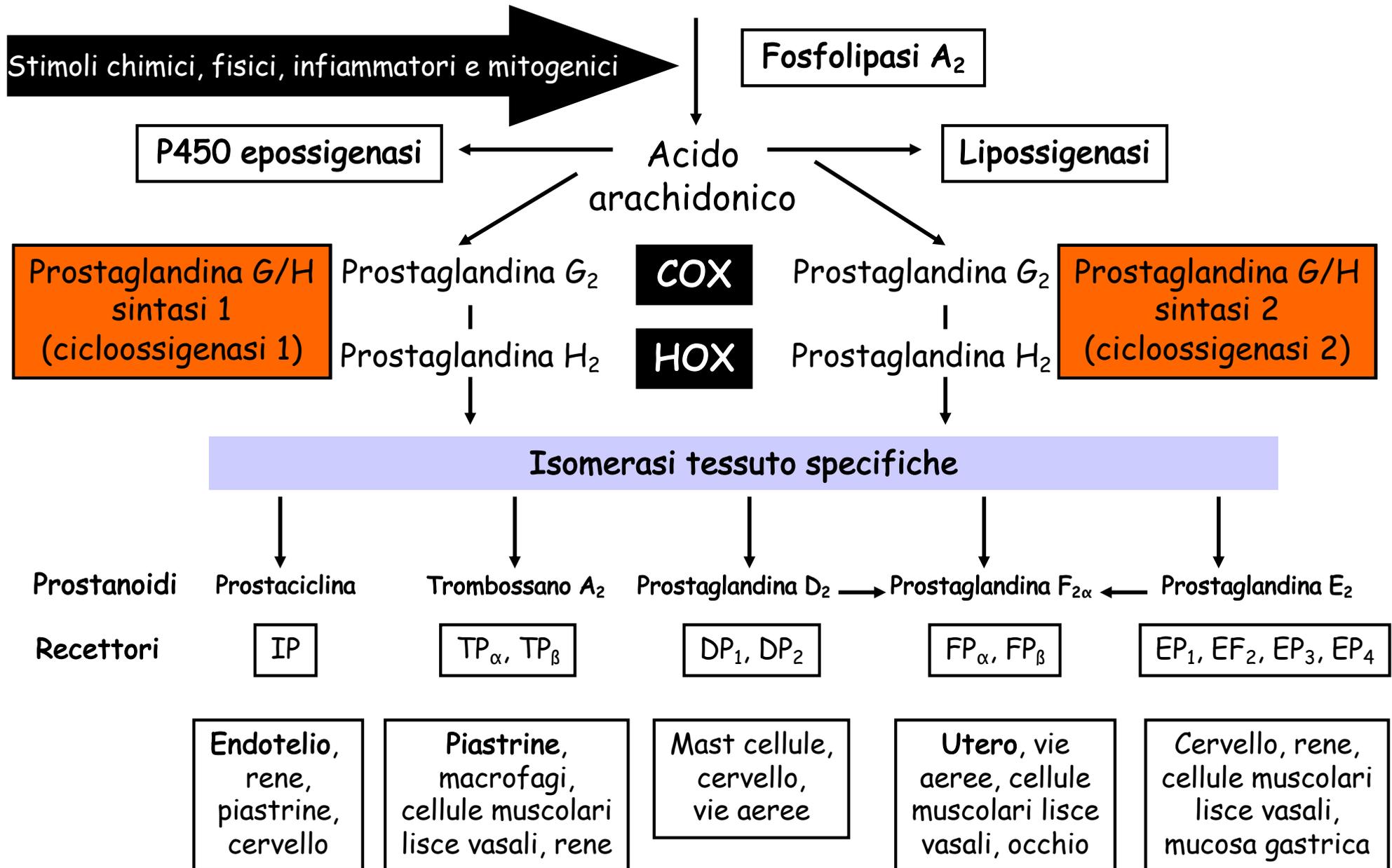
- Prostaglandine, leucotrieni, trombossano fanno parte della famiglia degli autacoidi, sostanze liberate da cellule nell'ambiente extracellulare dove poi inducono risposte biologiche interagendo con recettori specifici sulla stessa cellula o con cellule nelle immediate vicinanze.
- Sono mediatori della comunicazione cellulare a breve distanza.
- Derivano da acidi grassi essenziali a 20 atomi di carbonio, che contengono 3, 4 o 5 doppi legami, nell'uomo il precursore più importante è l'acido arachidonico (5,8,11,14-eicosatetraenoico)



Membrana fosfolipidica



Membrana fosfolipidica



Azione delle cicloossigenasi

Acido arachidonico

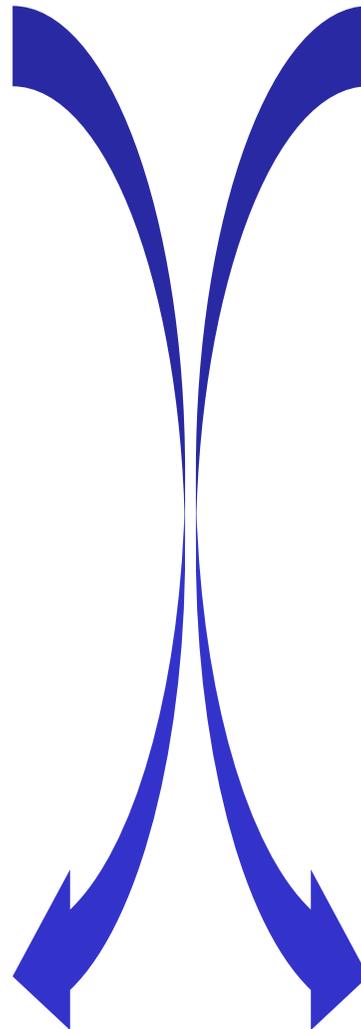
COX-1

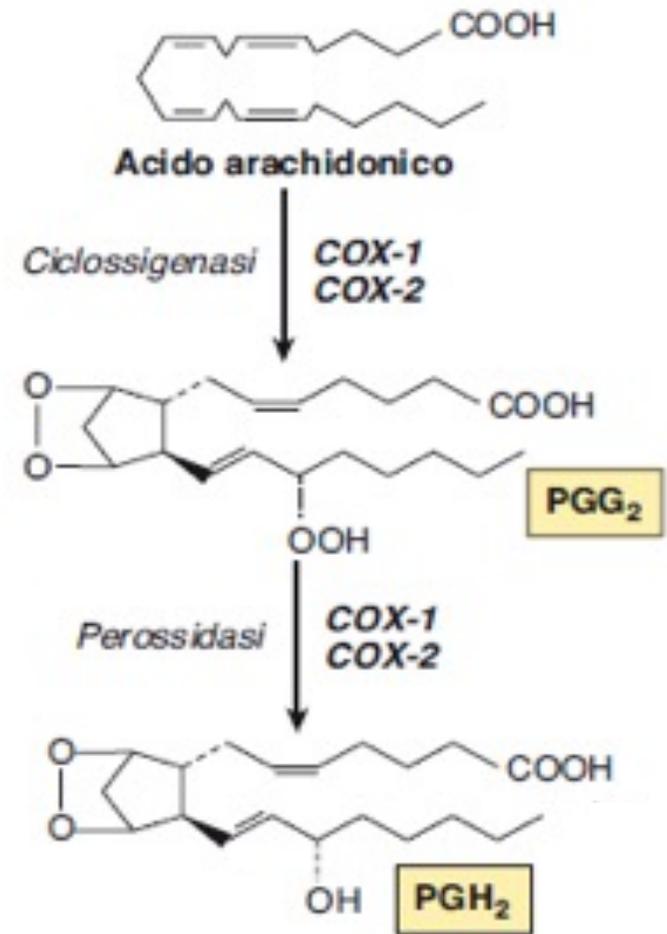
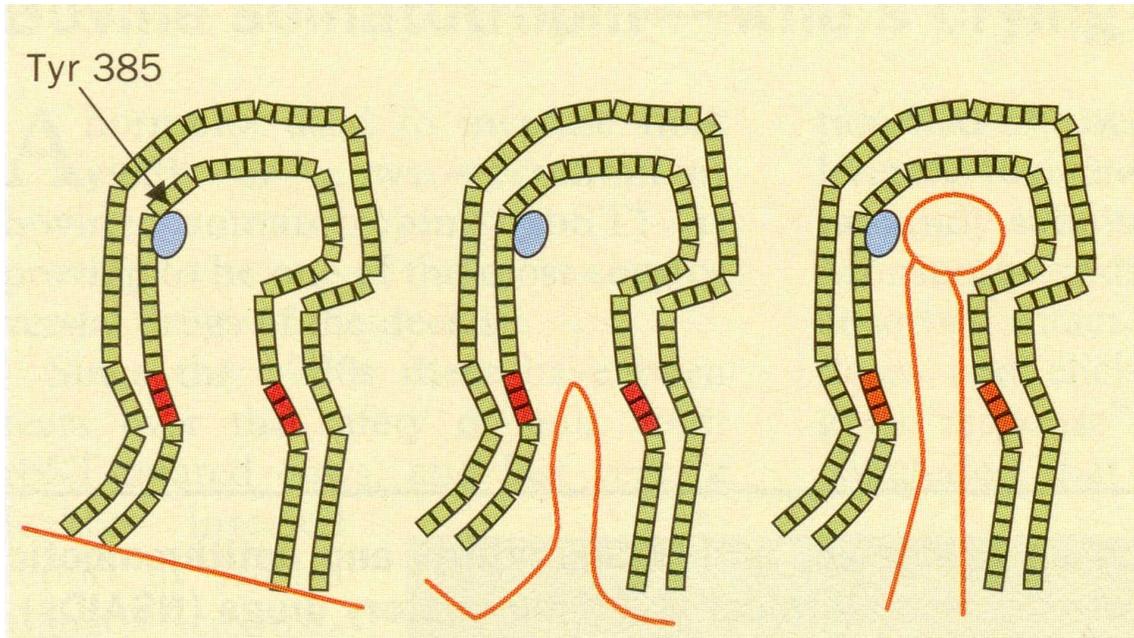
principalmente costitutiva
ma aumenta di 2-4 volte in
seguito a stimoli
infiammatori. Espressa in
molti tessuti,
principalmente piastrine,
stomaco, intestino e rene
inibita dai FANS

prostaglandine ad
azione omeostatica

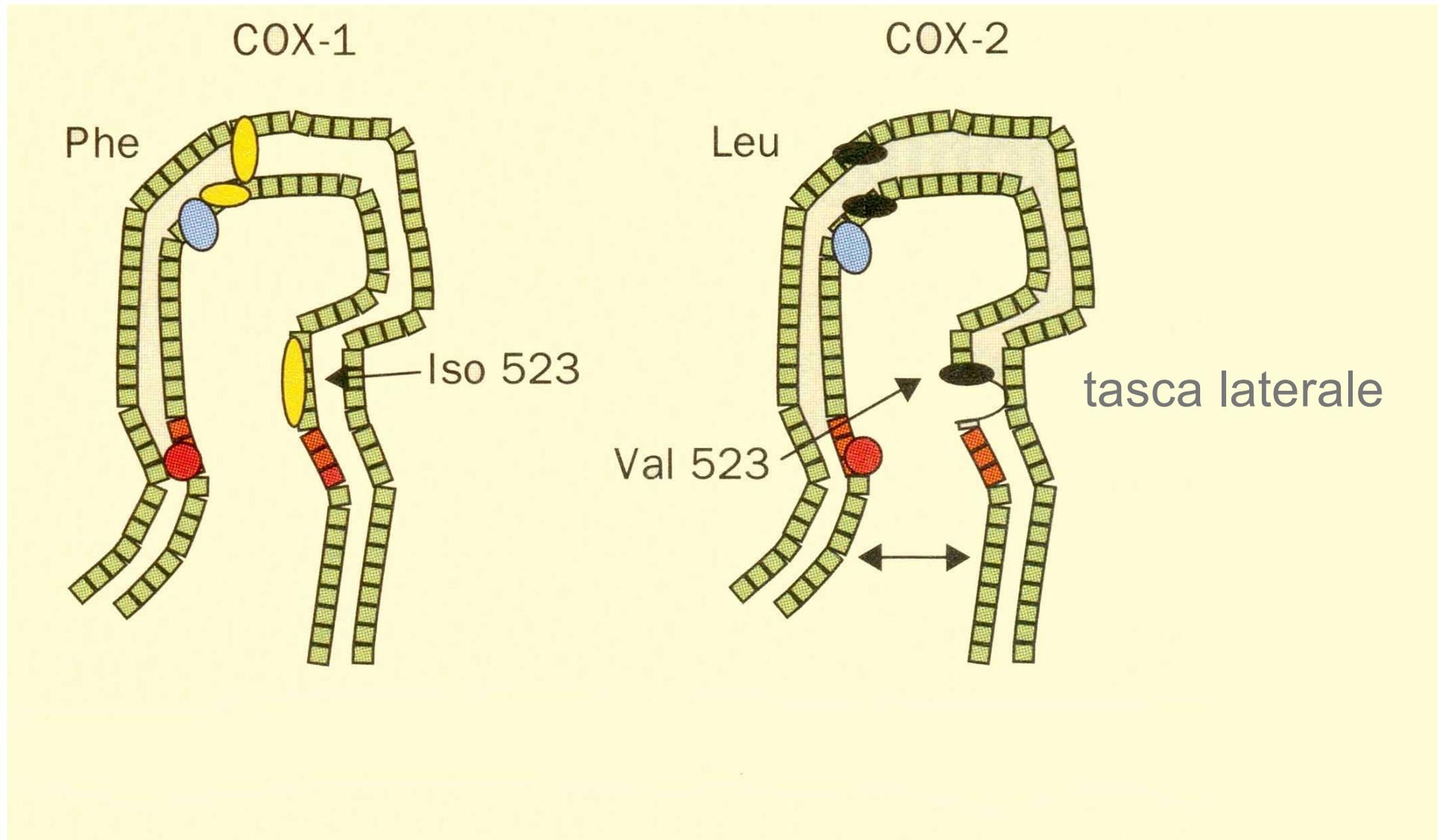
COX-2

principalmente inducibile
(10-20 volte) da fattori di
crescita, agenti
cancerogeni, citochine,
shear stress nei macrofagi,
monociti, sinoviociti,
condrociti, fibroblasti e
cellule endoteliali.
Costitutiva nel SNC, rene,
sistema riproduttivo
femminile, osso, isole
pancreatiche.
Inibita dai FANS e dagli
inibitori COX-2 selettivi
prostaglandine correlate
all'infiammazione

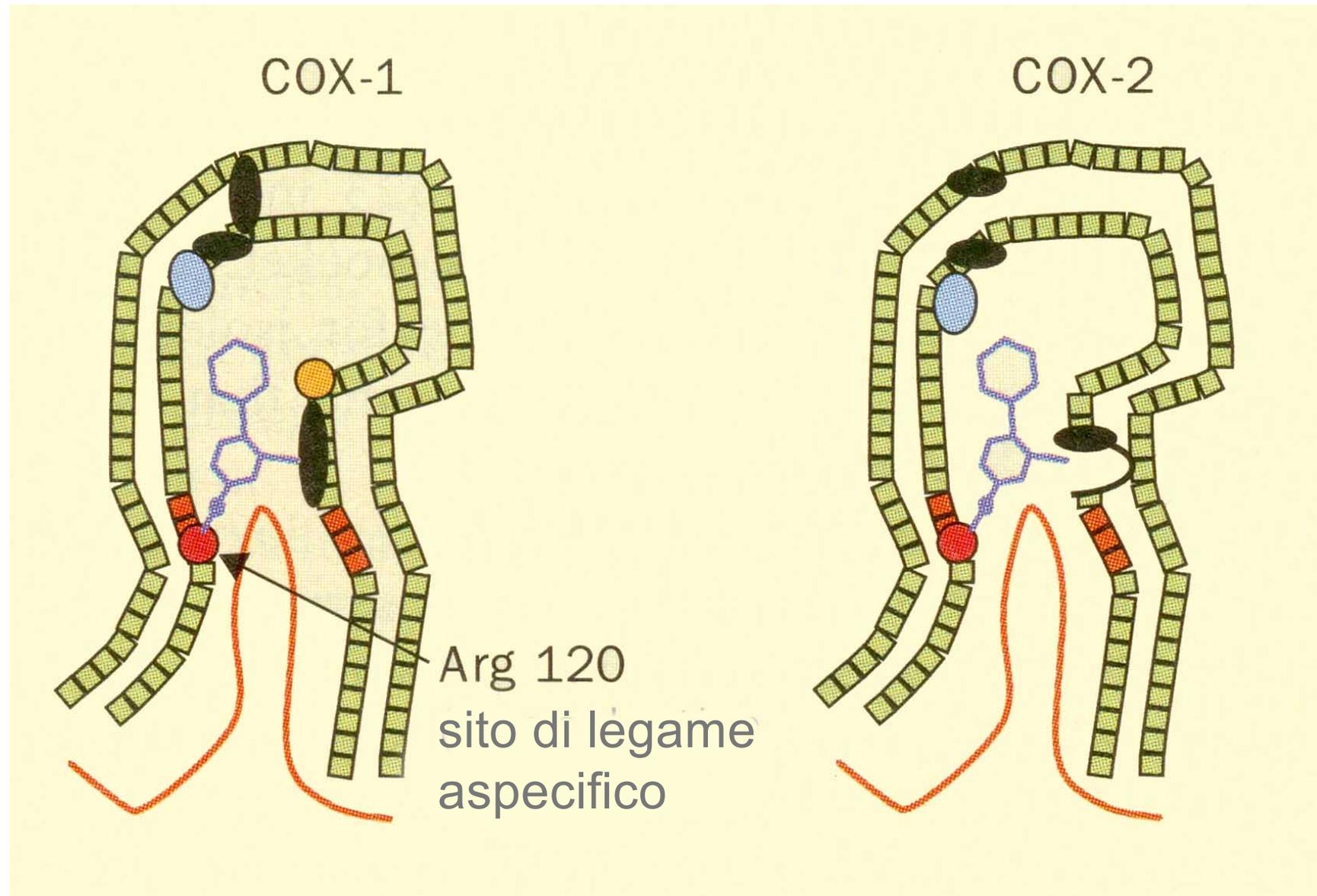




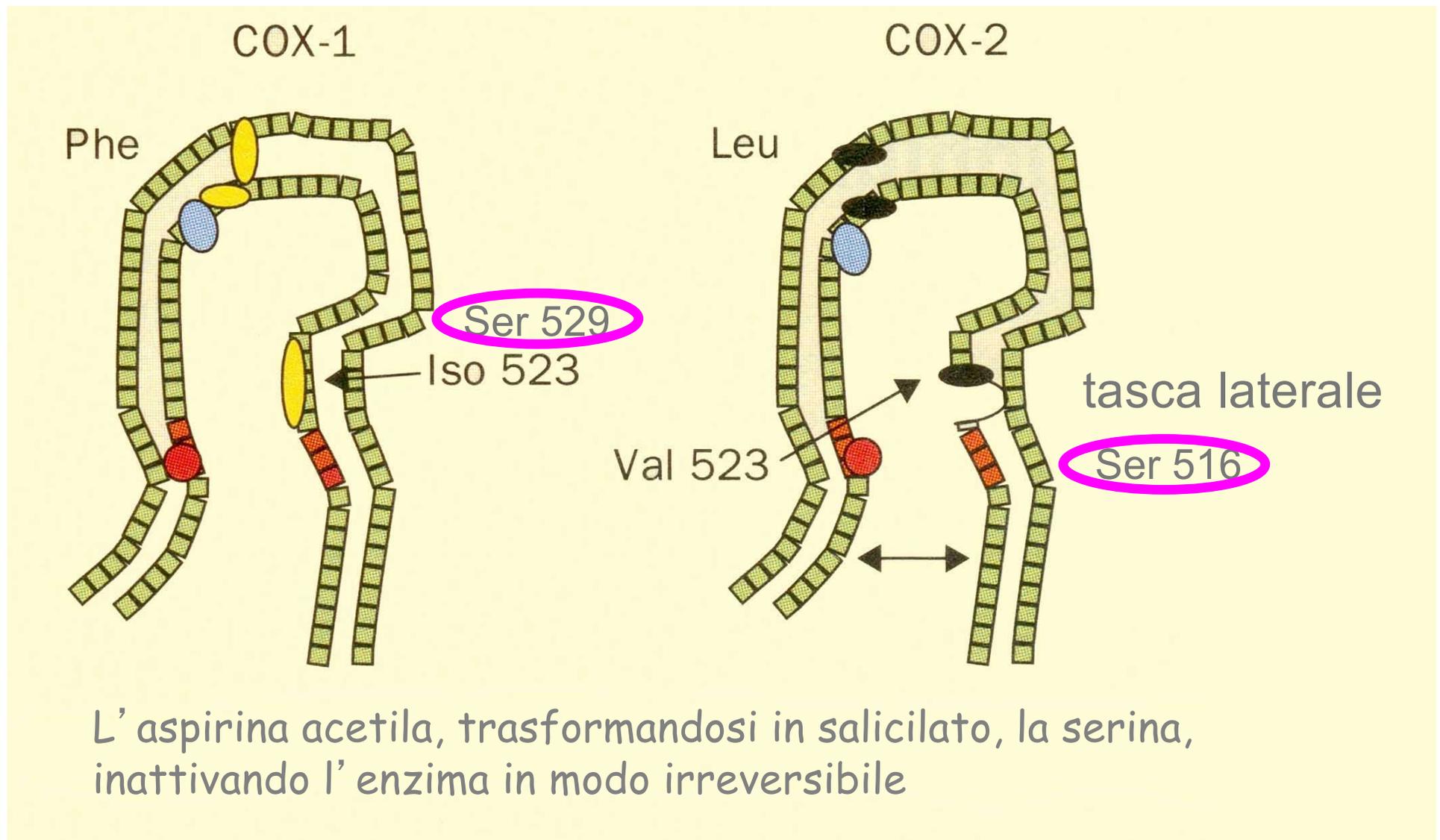
Differenze tra COX-1 e COX-2



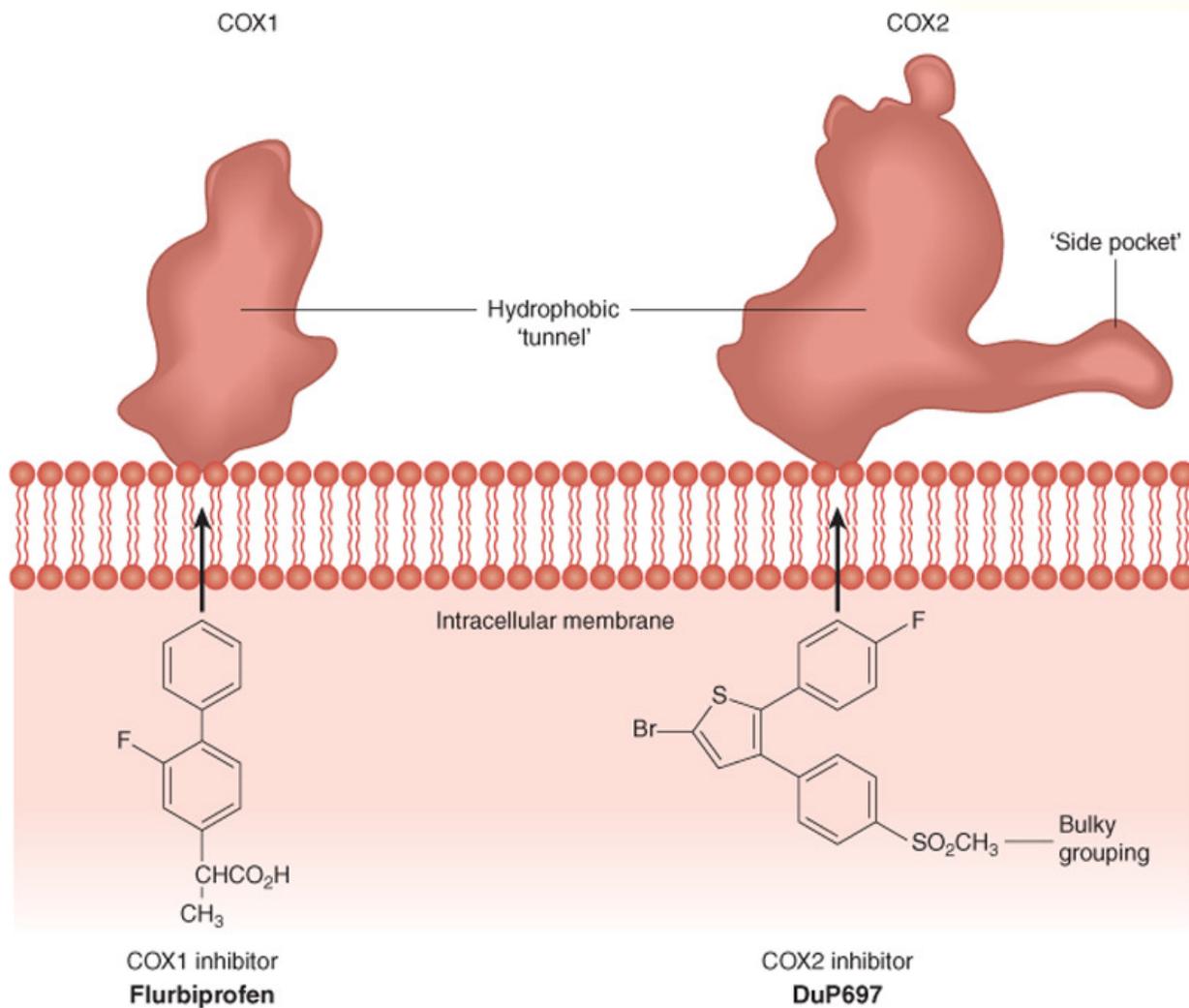
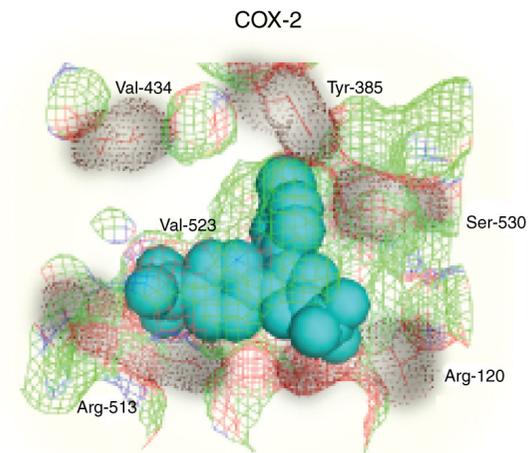
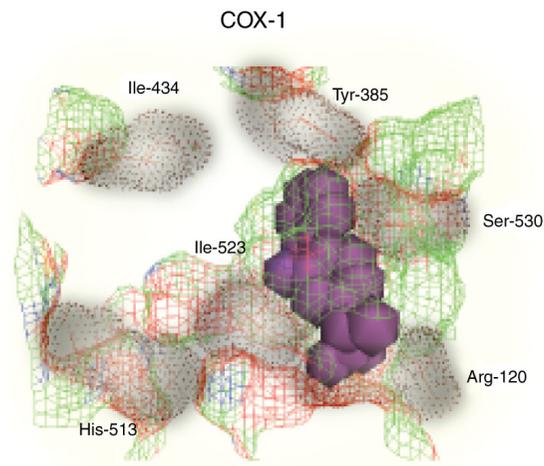
Effetto dei FANS non selettivi

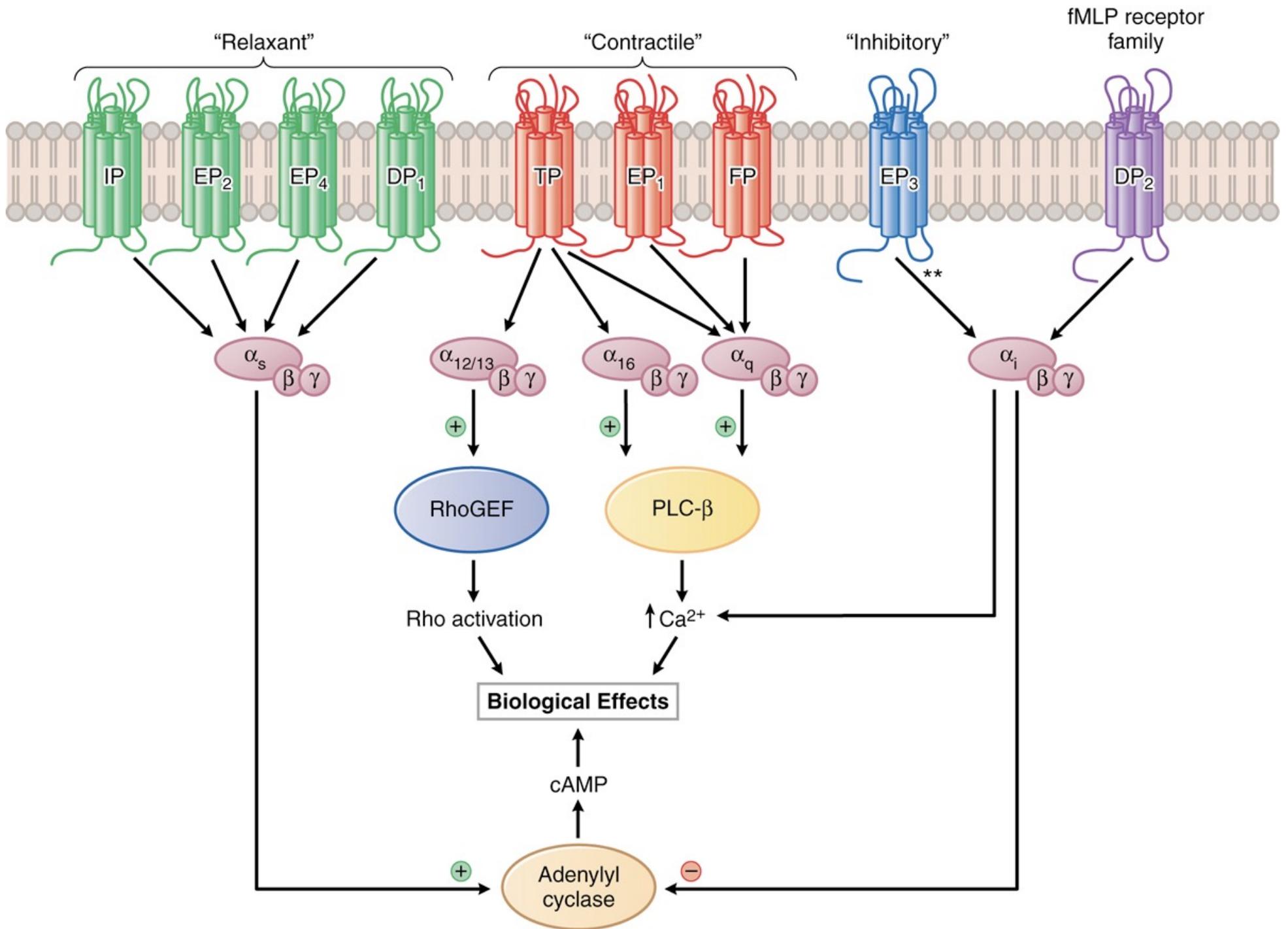


Azione dell' aspirina



I Coxib si legano nella tasca laterale





Recettori per gli eicosanoidi

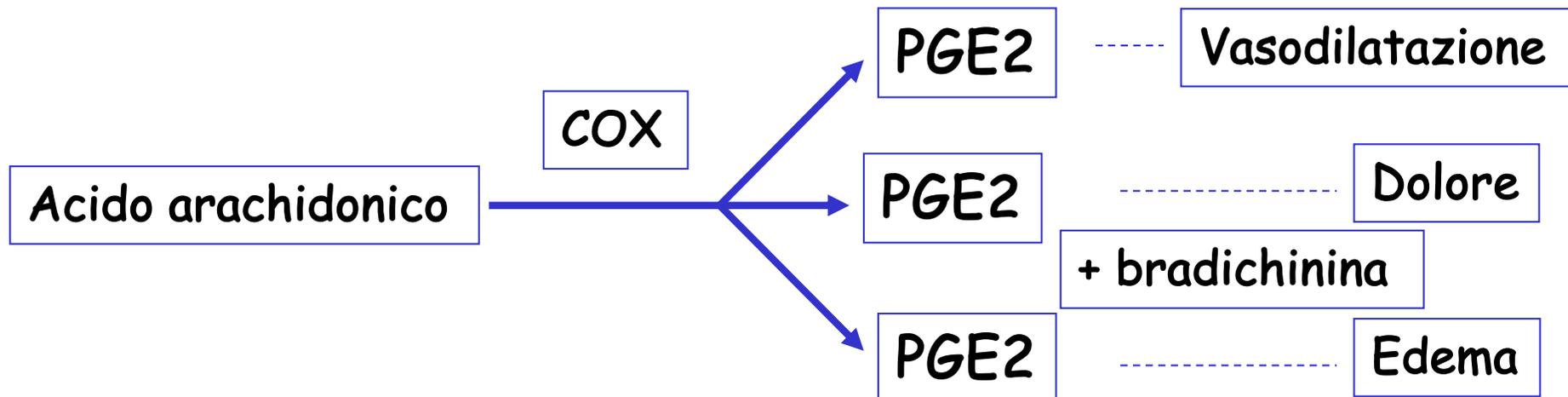
Sono tutti recettori accoppiati alle proteine G				
Tipo	Sottotipo	Agonista		
DP	DP ₁		↑ cAMP	
	DP ₂		↓ cAMP	
EP	EP ₁	Alprostadil (Caverject®, Muse®...)	↑ IP ₃ /DAG	Per mantenere temporaneamente aperto il dotto di Botallo in difetti cardiaci congeniti prima della correzione chirurgica, disfunzione erettile
	EP ₂	Misoprostolo	↑ cAMP	
	EP ₃	Misoprostolo (Cytotec®, Misodex®)	↓ cAMP ↑ IP ₃ /DAG	Interruzione di gravidanza Induzione del travaglio Prevenzione delle ulcere peptiche in pazienti che utilizzano i FANS
	EP ₄		↑ cAMP	
FP	FP _α	Latanoprost (Galaxia®, Glak®, Iopize®....)	↑ IP ₃ /DAG	Glaucoma ad angolo aperto
	FP _β		↑ IP ₃ /DAG	
IP		Iloprost (Ventavis®)	↑ cAMP	Ipertensione polmonare Ischemia arteriosa
TP	TP _α		↑ IP ₃ /DAG	
	TP _β		↑ IP ₃ /DAG	

Effetti dei FANS

- Effetto antiinfiammatorio
- effetto analgesico
- effetto antipiretico

Effetto antiinfiammatorio

- I FANS riducono la produzione di prostaglandine vasodilatatrici (PGE_2 e PGI_2)
- si riduce l' eritema, la vasodilatazione locale e l' edema
- l' accumulo di cellule infiammatorie non viene ridotto
- i FANS assicurano solo un sollievo sintomatico dell' infiammazione e del dolore senza modificare il danno anatomopatologico



Effetto analgesico

- Le prostaglandine (PGE_2 e PGI_2) sensibilizzano i nocicettori a stimoli meccanici e chimici
- i FANS sono attivi nel dolore di bassa e media intensità, e particolarmente in condizioni in cui l'infiammazione ha causato la sensibilizzazione dei nocicettori a stimoli meccanici e chimici normalmente subliminali

- sono molto attivi in alcuni tipi di dolore postoperatorio
- il dolore viscerale (con l'eccezione del dolore mestruale) non viene in genere alleviato

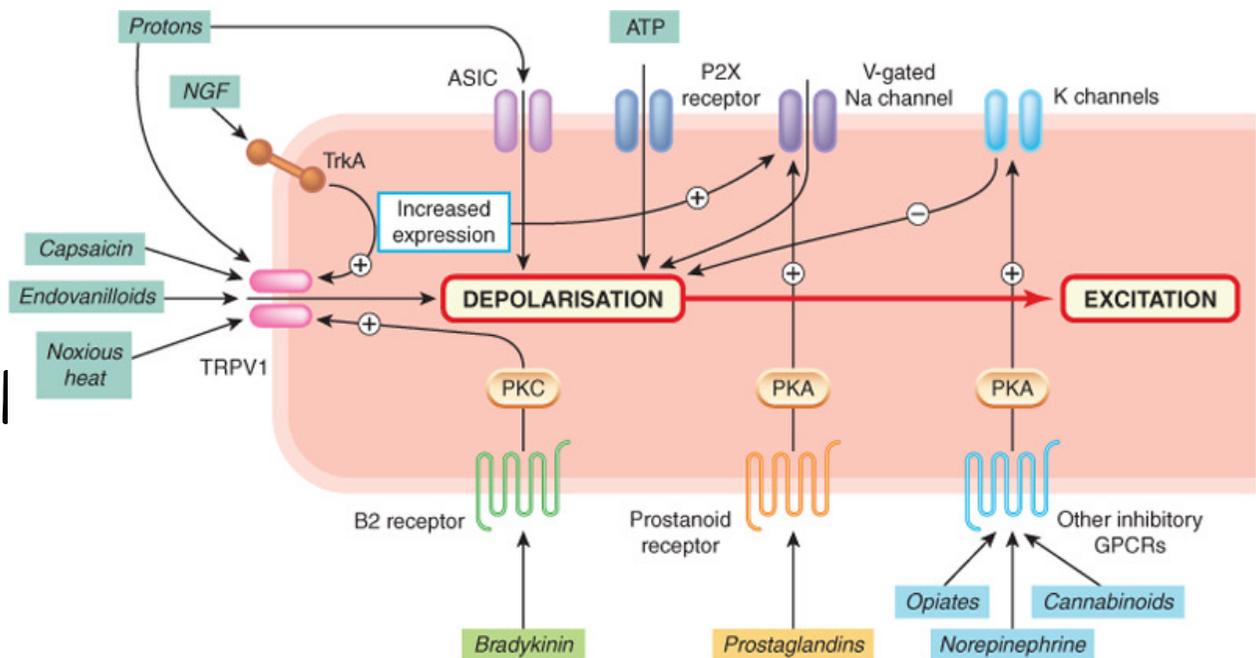
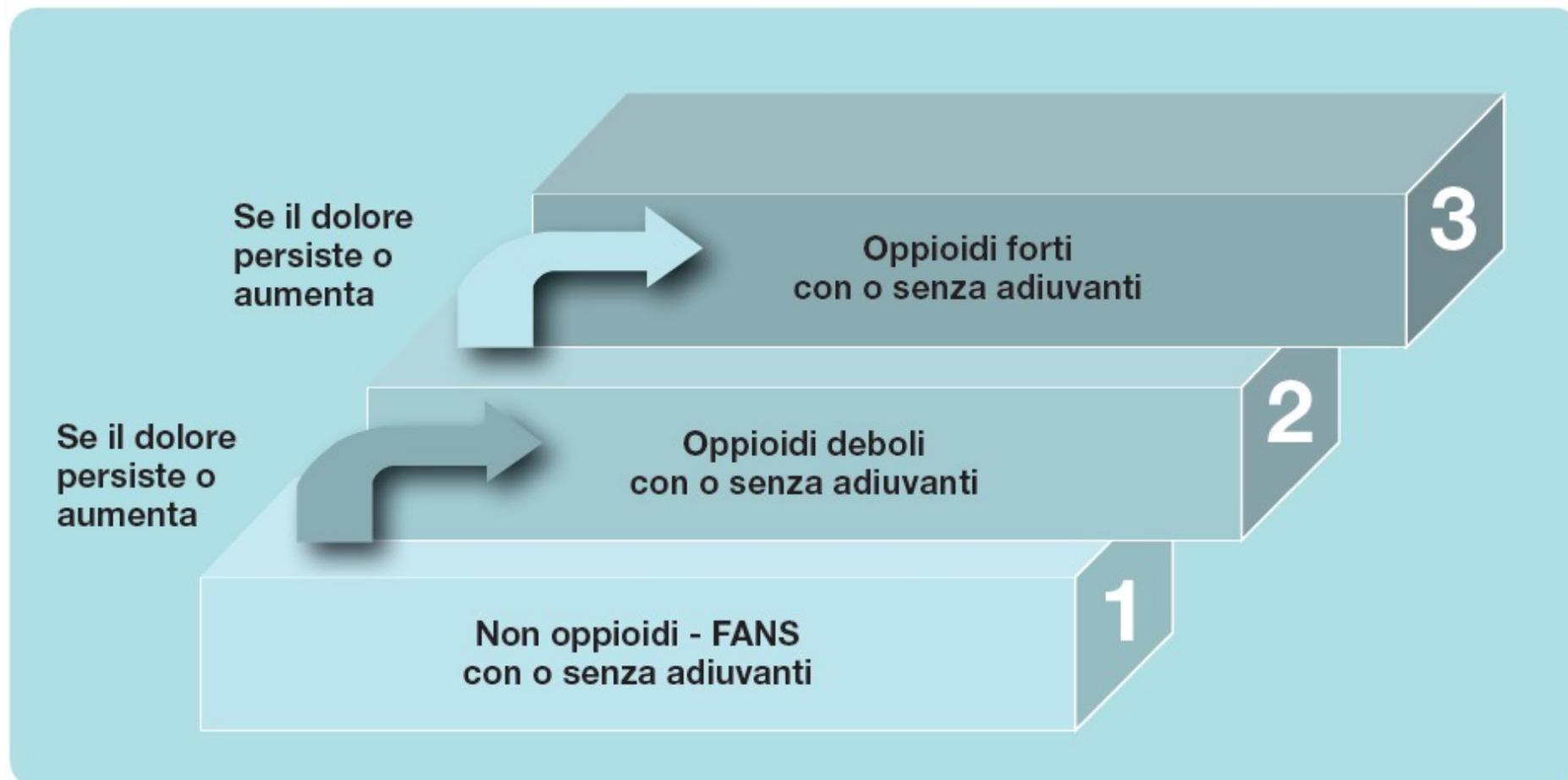
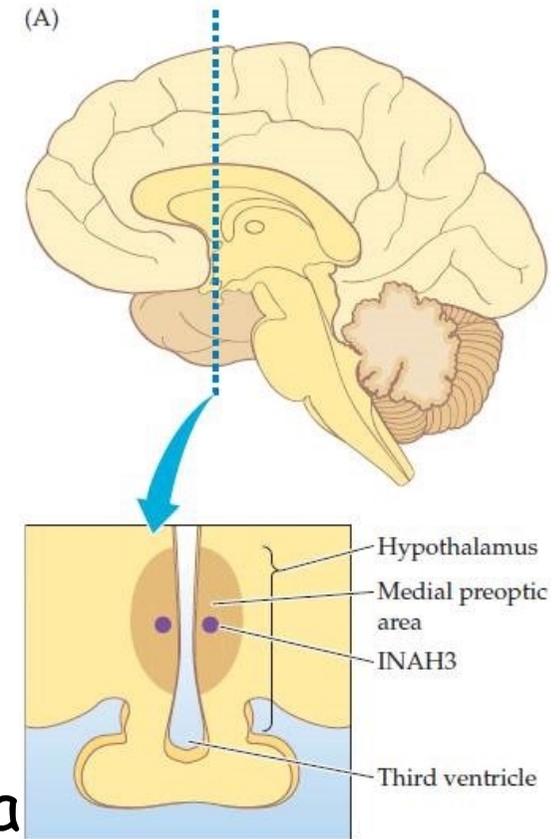


Figura 4 - *Scala analgesica dell'OMS.*



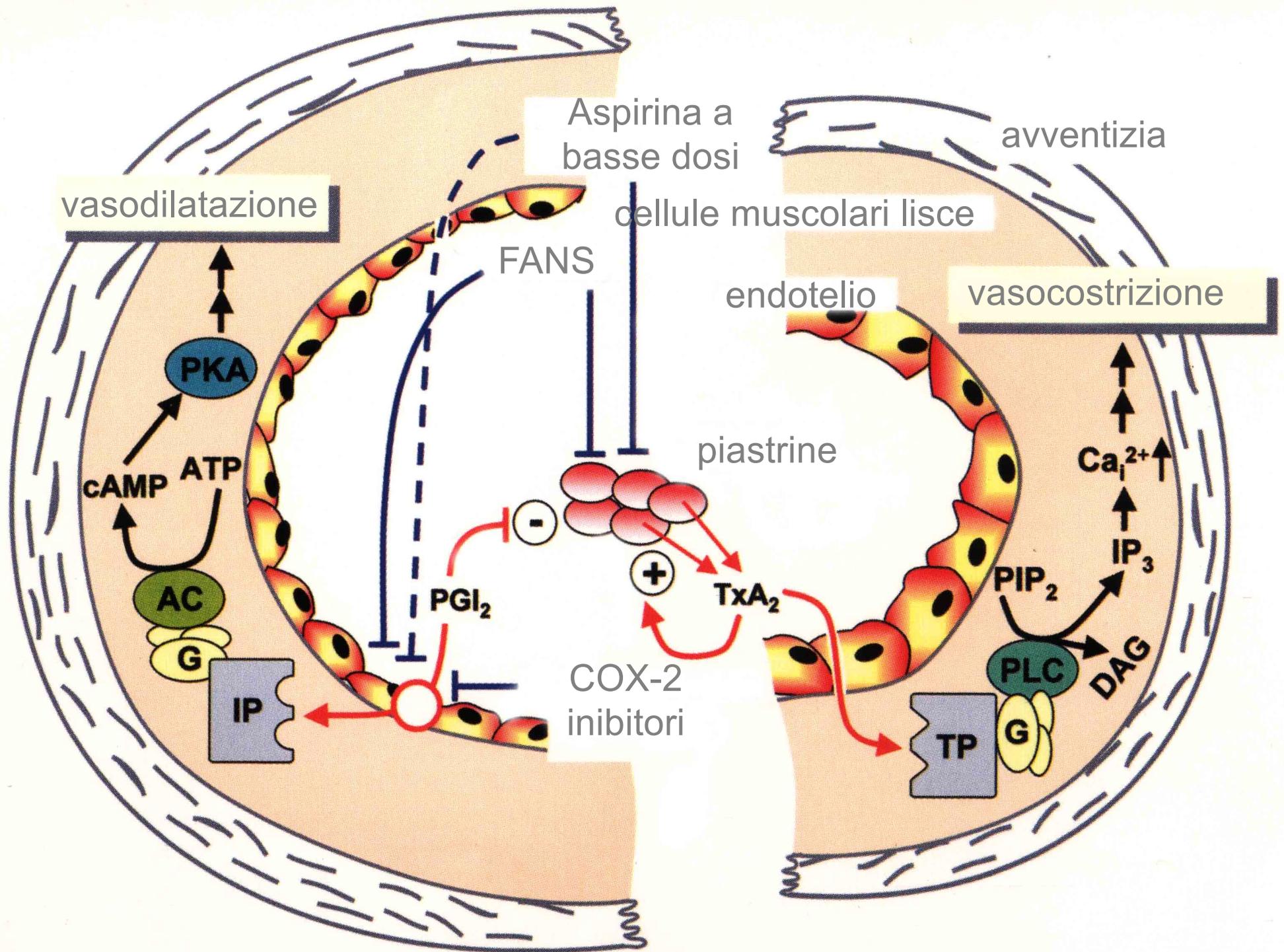
Effetto antipiretico

- In seguito a vari stimoli e alla liberazione di pirogeni, si ha la produzione di citochine IL-1 β , IL-6, INF- α , INF- β , TNF- α
- le citochine inducono la sintesi di PGE₂ (COX2) negli organi circumventricolari e nell'area preottica ipotalamica
- la PGE₂, mediante l'aumento di AMPc (recettore EP₃), stimola l'ipotalamo a elevare la temperatura corporea promuovendo l'aumento della produzione di calore e diminuendone la dispersione
- i FANS inibiscono la risposta ipotalamica inibendo la sintesi di prostaglandine



Altri effetti dei FANS

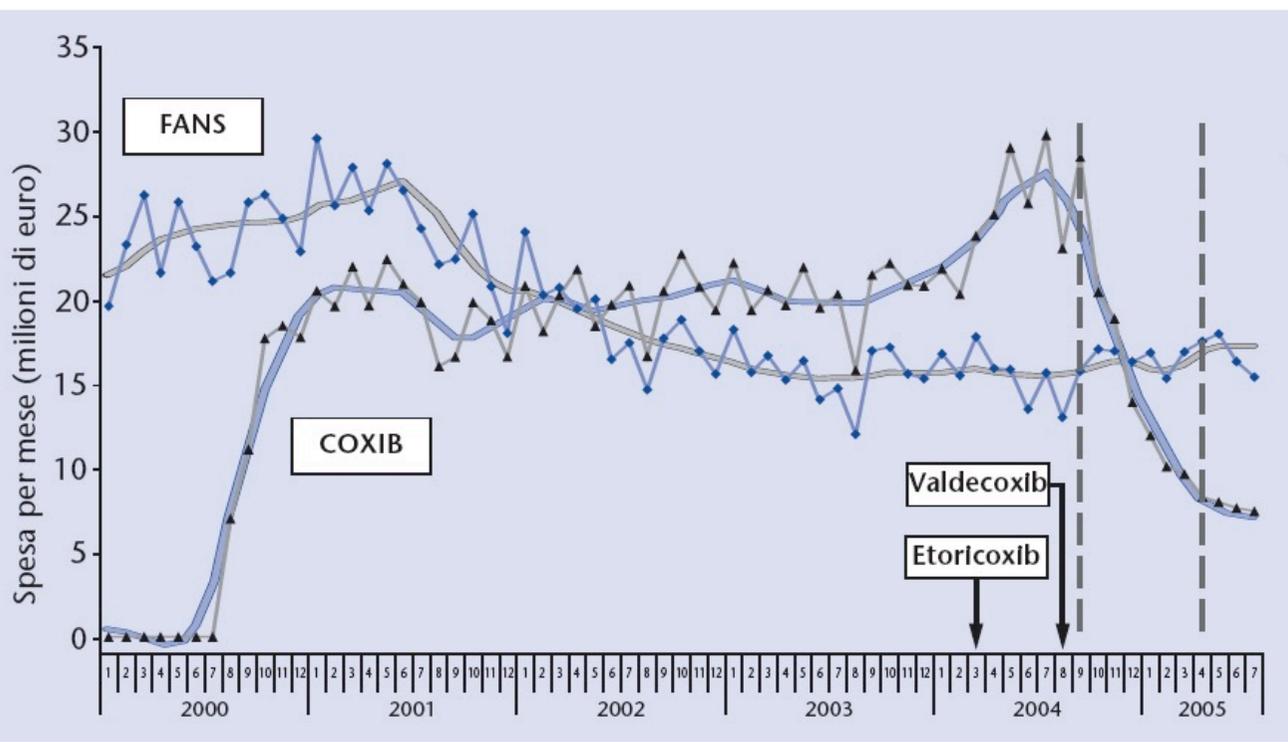
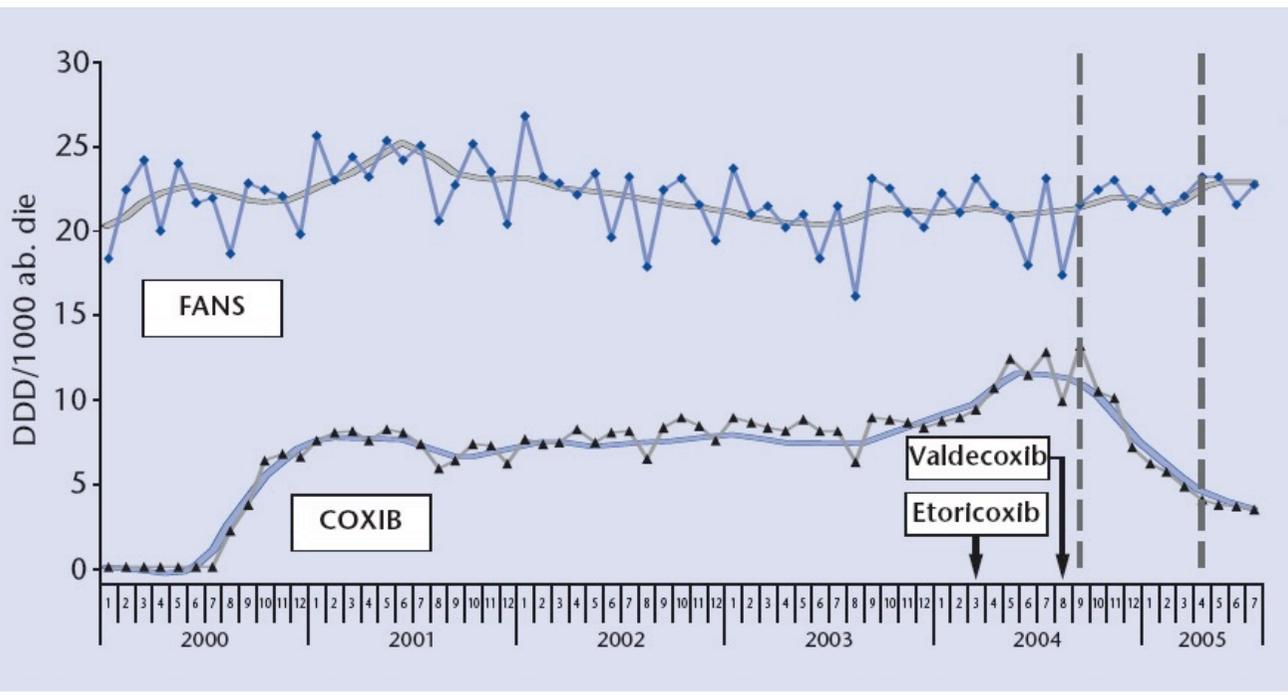
- Prevenzione degli episodi tromboembolici (aspirina a basse dosi)
- nel neonato inducono la chiusura del dotto arterioso di Botallo pervio (indometacina, ibuprofene, paracetamolo)
- prevenzione del cancro del colon e soppressione della formazione di polipi in pazienti con poliposi familiare del colon



Ef

lla

- Tutti i pazienti preg...
- Per la cont...
- pazienti



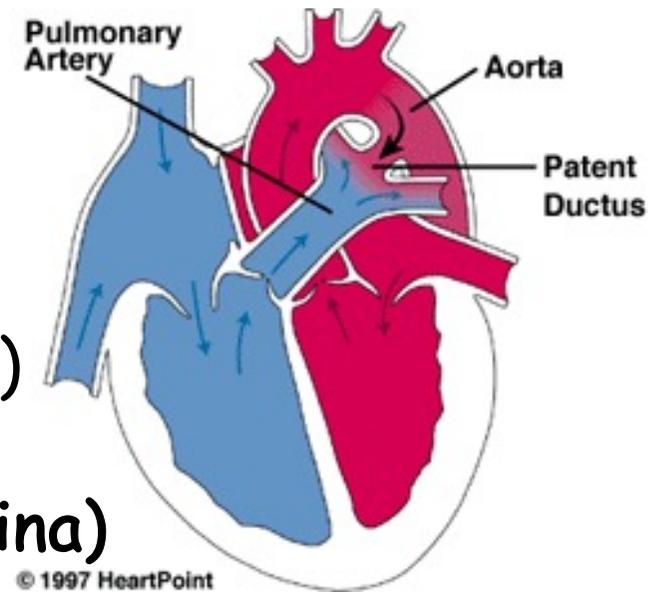
- Aprile 2004: introduzione di valdecoxib,

ollata

ndita del

Altri effetti dei FANS

- Prevenzione degli episodi tromboembolici (aspirina a basse dosi)
- nel neonato inducono la chiusura del dotto arterioso di Botallo (indometacina)
- prevenzione del cancro del colon e soppressione della formazione di polipi in pazienti con poliposi familiare del colon; non ci sono evidenze che giustifichino l'impiego in prevenzione primaria (Dube C, et al. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 365-75; Rostom A, et al. *Ann Intern Med.* 2007; 146: 376-389)
- Riduzione moderata ma significativa del rischio relativo di preeclampsia, e di parto prima della 34[°] settimana (aspirina basse dosi) (Askie LM, et al. *Lancet.* 2007; 369: 1791-8)



Effetti collaterali dei FANS

Effetto collaterale	Inibitori non selettivi	Inibitori delle COX-2
Gastrolesività	Sì	?
Inibizione dell'aggregazione piastrinica	Sì	No
Inibizione del travaglio di parto	Sì	Sì
Alterazioni nella funzionalità renale	Sì	Sì
Reazioni di "ipersensibilità"	Sì	?

MUCOSA GASTRICA

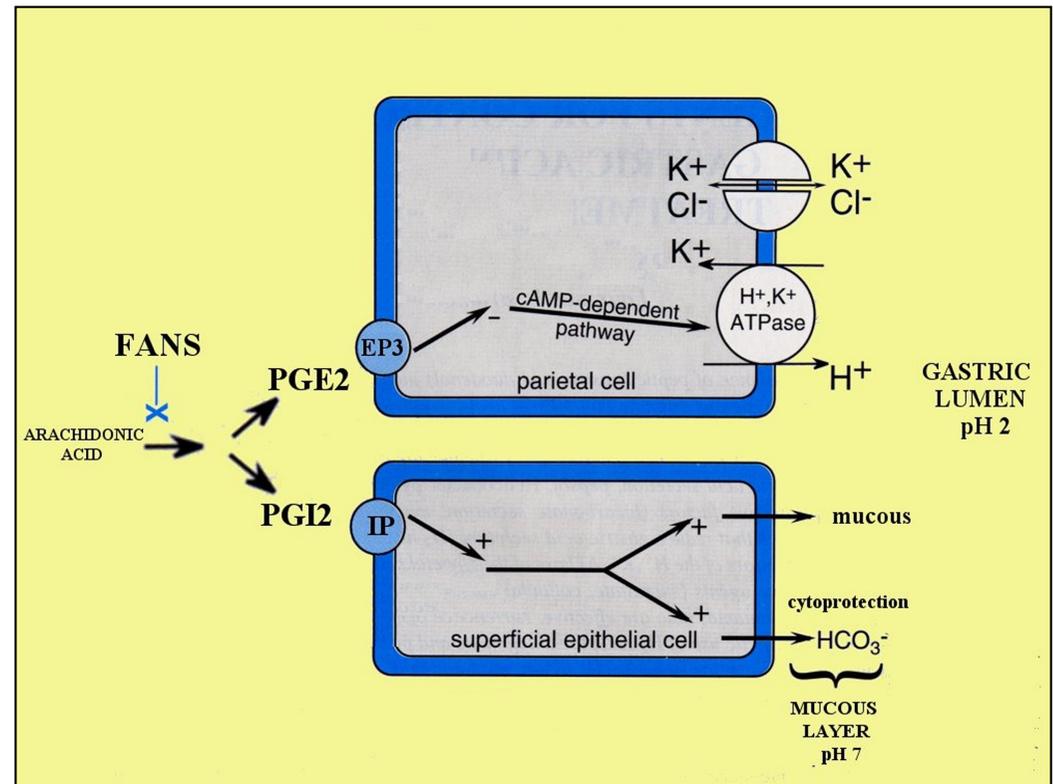
COX-1
* FANS

PGI₂ PGE₂

inibiscono la secrezione gastrica

aumentano la secrezione di muco e bicarbonati

causano vasodilatazione delle arteriole sottomucose



Rischio relativo di complicanze GI

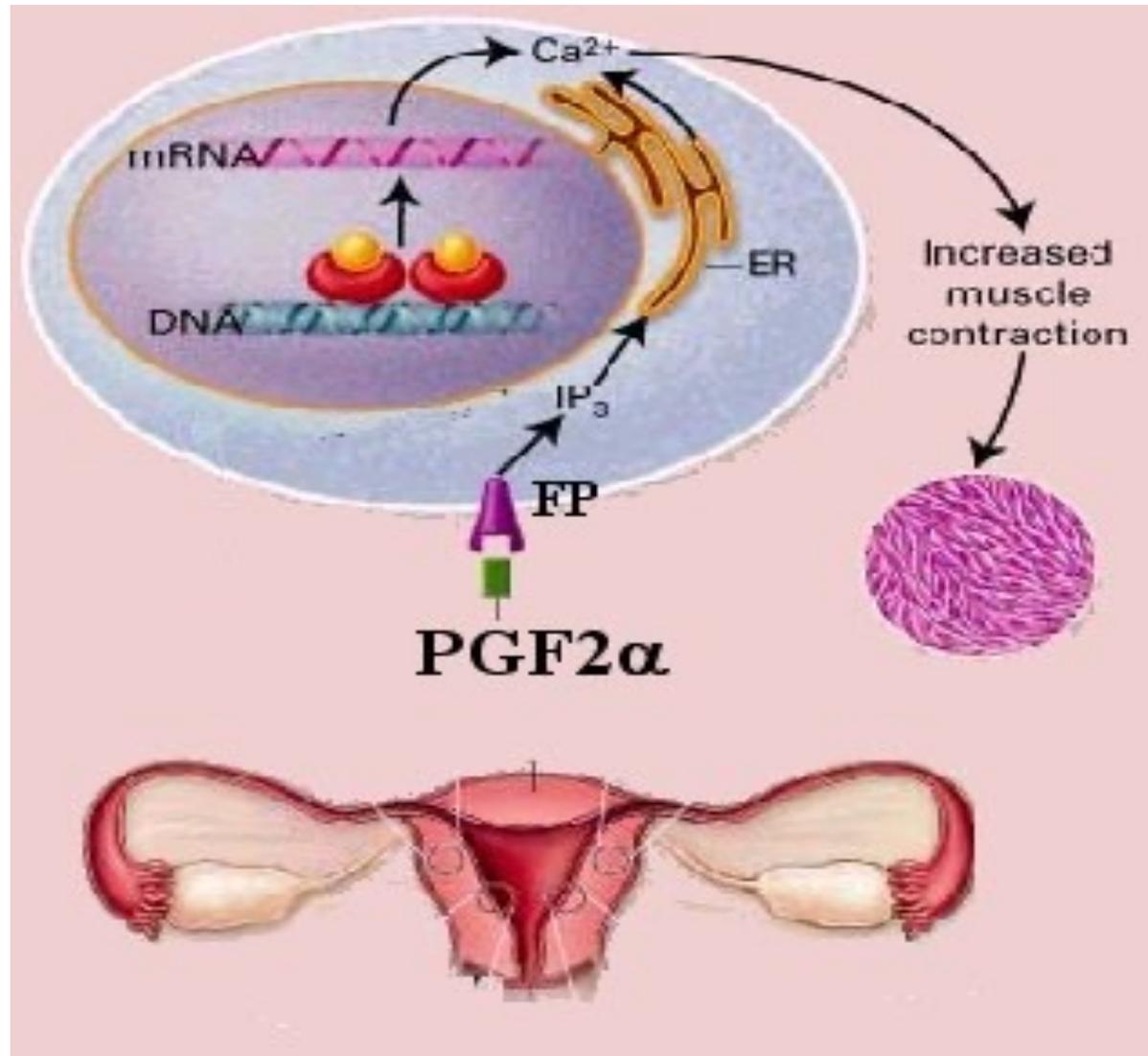
Farmaco	Rischio relativo (95% C.I.)
Placebo	1
Ibuprofene	2.1 (0.6-7.1)
Diclofenac	2.7 (1.5-4.8)
Ketoprofene	3.2 (0.9-11.9)
Naprossene	4.3 (1.6-11.2)
Tenoxicam	4.3 (1.9-9.7)
FANS	4.4 (3.7-5.3)
Nimesulide	4.4 (2.5-7.7)
Indometacina	5.5 (1.6-18.9)
Piroxicam	9.5 (6.5-13.8)
Ketorolac	24.7 (9.6-63.5)

- I FANS non selettivi sono responsabili del 20-25% di tutti gli effetti collaterali da farmaci.
- L'80% dei decessi correlati all'ulcera peptica avvengono in pazienti utilizzatori di FANS non selettivi.
- Negli USA i FANS sono responsabili di circa 107,000 ospedalizzazioni e 16,500 morti all'anno.

Effetti collaterali dei FANS

Effetto collaterale	Inibitori non selettivi	Inibitori delle COX-2
Gastrolesività	Sì	?
Inibizione dell'aggregazione piastrinica	Sì	No
Inibizione del travaglio di parto	Sì	Sì
Alterazioni nella funzionalità renale	Sì	Sì
Reazioni di "ipersensibilità"	Sì	?

La PGF2a è un potente induttore della contrattilità uterina

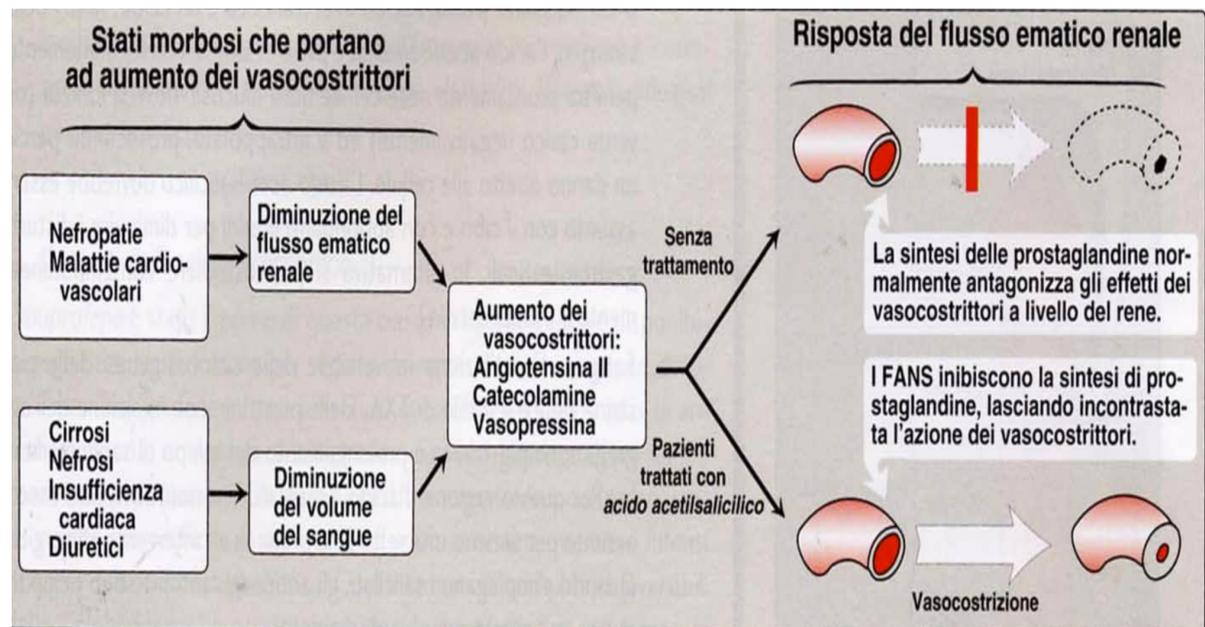


Effetti collaterali dei FANS

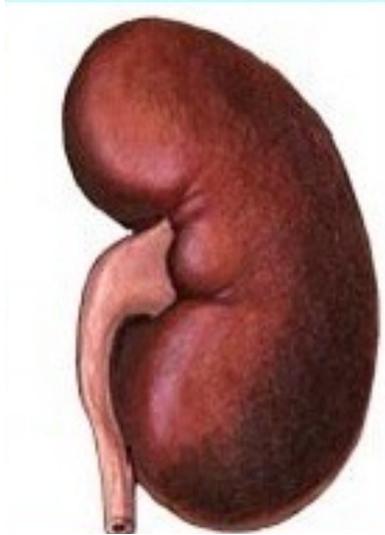
Effetto collaterale	Inibitori non selettivi	Inibitori delle COX-2
Gastrolesività	Sì	?
Inibizione dell'aggregazione piastrinica	Sì	No
Inibizione del travaglio di parto	Sì	Sì
Alterazioni nella funzionalità renale	Sì	Sì
Reazioni di "ipersensibilità"	Sì	?

COX e funzione renale

- Nel rene le COX-2 sono costitutivamente espresse (vasi renali, macula densa, cellule interstiziali midollari)
- Le COX sono responsabili della produzione di prostaglandine vasodilatatorie fondamentali per preservare il flusso renale in situazioni di ipovolemia: riduzione del flusso sanguigno renale e del GFR (Harris RC. Am J Cardiol. 2002, 89: 10D-17D).
- Tutti i FANS, compresi i Coxib possono causare edema, insufficienza renale, ipertensione e devono quindi essere utilizzati con cautela nei pazienti con ritenzione idrica, ipertensione, scompenso cardiaco

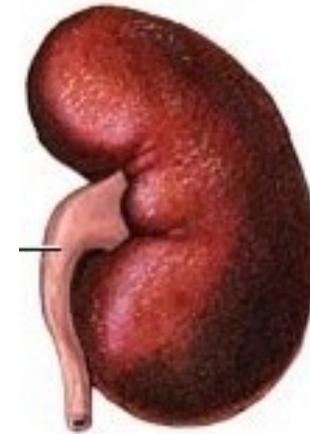


Rene normale



Non dipende dalle prostaglandine per un'adeguata perfusione

Rene ipoperfuso



Dipende dalle prostaglandine per un'adeguata perfusione

FANS e COXIB

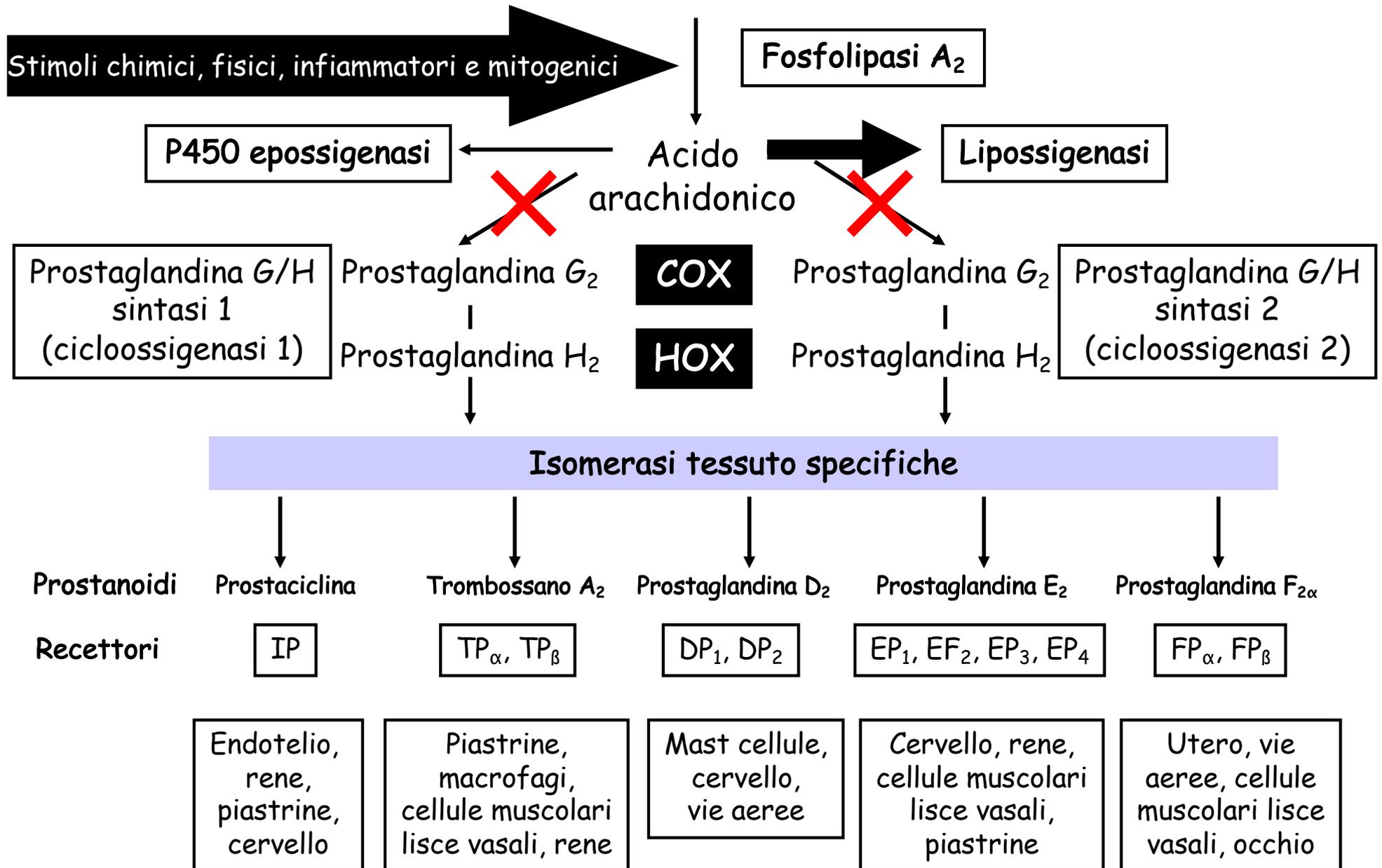
Nessun effetto

Danno renale

Effetti collaterali dei FANS

Effetto collaterale	Inibitori non selettivi	Inibitori delle COX-2
Gastrolesività	Sì	?
Inibizione dell'aggregazione piastrinica	Sì	No
Inibizione del travaglio di parto	Sì	Sì
Alterazioni nella funzionalità renale	Sì	Sì
Reazioni di "ipersensibilità"	Sì	?

Membrana fosfolipidica



Interazioni farmacologiche

- Corticosteroidi
 - Aumentato rischio di ulcera e sanguinamento gastrico
- Anticoagulanti orali
 - Aumentato rischio di sanguinamento
- Antiipertensivi
 - Minore effetto degli antiipertensivi
- Litio
- Metotressato a dosi antineoplastiche



Controindicazioni

- Ulcera gastrica, gastrite...
- Ipersensibilità da FANS
- Sanguinamenti, emorragie
- Terzo trimestre di gravidanza (sì il paracetamolo)
- Malattie renali gravi
- Bambino (aspirina)



Acetaminophen and NSAID dosing regimens for dental pain

Drug (brand name ^a)	Dose (mg)	Frequency	Daily maximum (mg)
Adults			
Acetaminophen	500–1,000	q4–6h	4,000
Acetylsalicylic acid (Aspirin)	325–1,000	q4–6h	4,000
Celecoxib (Celebrex)	200	once/day	400
Diflunisal (Dolobid)	500	q12h	1,500
Etodolac (Ultradol)	200–400	q6–8h	1,200
Floctafenine (Idarac)	200–400	q6–8h	1,200
Flurbiprofen (Ansaid)	50	q4–6h	300
Ibuprofen (Advil, Motrin)	400	q4–6h	2,400
Ketoprofen (Orudis)	25–50	q6–8h	300
Ketorolac (Toradol)	10	q4–6h	40 (5 days max.)
Naproxen (Anaprox, Naprosyn)	275/250	q6–8h	1,375
Rofecoxib (Vioxx)	50	once/day	50 (5 days max.)
Children			
Acetaminophen (Tylenol, Tempra)	10–15 mg/kg	q4–6h	65 mg/kg ^b
Ibuprofen (Children's Advil)			
age 2–12	10 mg/kg	q6–8h	
over age of 12	200–400 mg	q4h	1,200

^a Brand names are included only as examples and not to promote any one product. The manufacturers are as follows: Aspirin, Bayer Consumer; Advil, Whitehall-Robins; Motrin, McNeil Consumer Healthcare; Ansaid, Pharmacia; Dolobid, Frosst; Anaprox, Roche; Naprosyn, Roche; Toradol, Roche; Orudis, Aventis Pharma; Idarac, Sanofi-Synthelab; Ultradol, Procter & Gamble Pharmaceuticals; Vioxx, Merck Frosst; Celebrex, Pharmacia; Tylenol, McNeil Consumer Healthcare; Tempra, Mead Johnson Nutritionals.

^b Not to exceed the adult dose

Classificazione dei FANS

Inibitori non selettivi

derivati dell'acido salicilico (aspirina)

derivati del para-aminofenolo (paracetamolo)

acidi indolo e indene acetici (indometacina)

acidi eteroarilacetici (diclofenac, ketorolac)

acidi arilpropionici (ibuprofene, ketoprofene, naprossene)

acidi antranilici (fenamati)

acidi enolici (oxicami: piroxicam; pirazolidindioni:
fenilbutazone)

alcanoni (nabumetone)

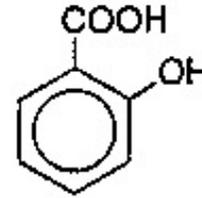
inibitori selettivi delle COX-2

furanoni diaril sostituiti (rofecoxib)

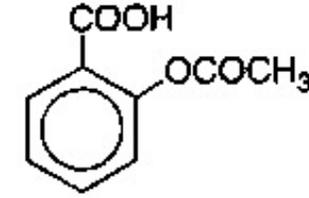
pirazoli diaril sostituiti (celecoxib)

sulfanilidi (nimesulide)

I salicilati



ACIDO SALICILICO



ASPIRINA

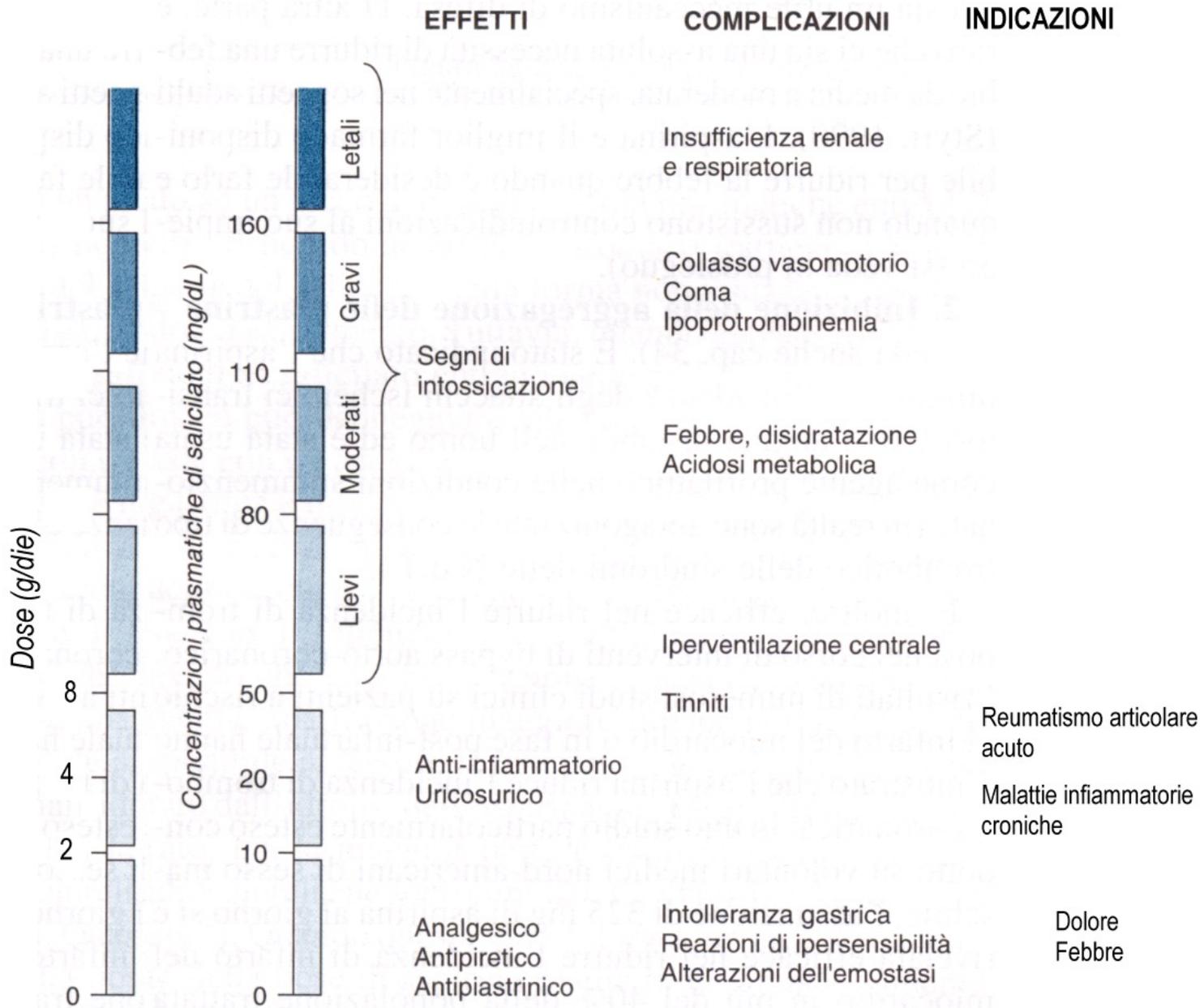
- L'aspirina (acido acetilsalicilico) causa l'inattivazione irreversibile della COX
- somministrata per via orale viene rapidamente assorbita
- il 75% viene metabolizzato nel fegato, il 25% viene escreto immodificato con le urine
- l'eliminazione segue una cinetica di primo ordine a basse dosi ($t_{\frac{1}{2}} = 4$ ore) e una cinetica di saturazione a dosi alte ($t_{\frac{1}{2}} > 15$ ore)

Effetti collaterali dei salicilati

- Azione gastrolesiva
Effetto antiaggregante piastrinico
Reazioni "allergiche"

...tivi
...nnito,
...); si può avere
anche un'acidemia respiratoria compensata

- con dosi tossiche: acidosi respiratoria scompensata con acidosi metabolica (soprattutto nei bambini)



Classificazione dei FANS

Inibitori non selettivi

derivati dell'acido salicilico (aspirina)

derivati del para-aminofenolo (paracetamolo)

acidi indolo e indene acetici (indometacina)

acidi eteroarilacetici (diclofenac, ketorolac)

acidi arilpropionici (ibuprofene, ketoprofene, naprossene)

acidi antranilici (fenamati)

acidi enolici (oxicami: piroxicam; pirazolidindioni:
fenilbutazone)

alcanoni (nabumetone)

inibitori selettivi delle COX-2

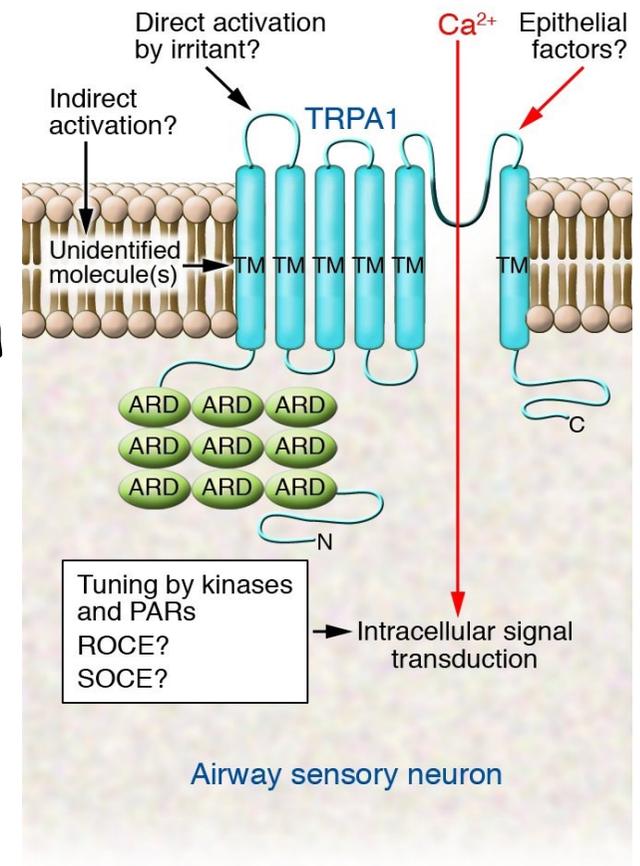
furanoni diaril sostituiti (rofecoxib)

pirazoli diaril sostituiti (celecoxib)

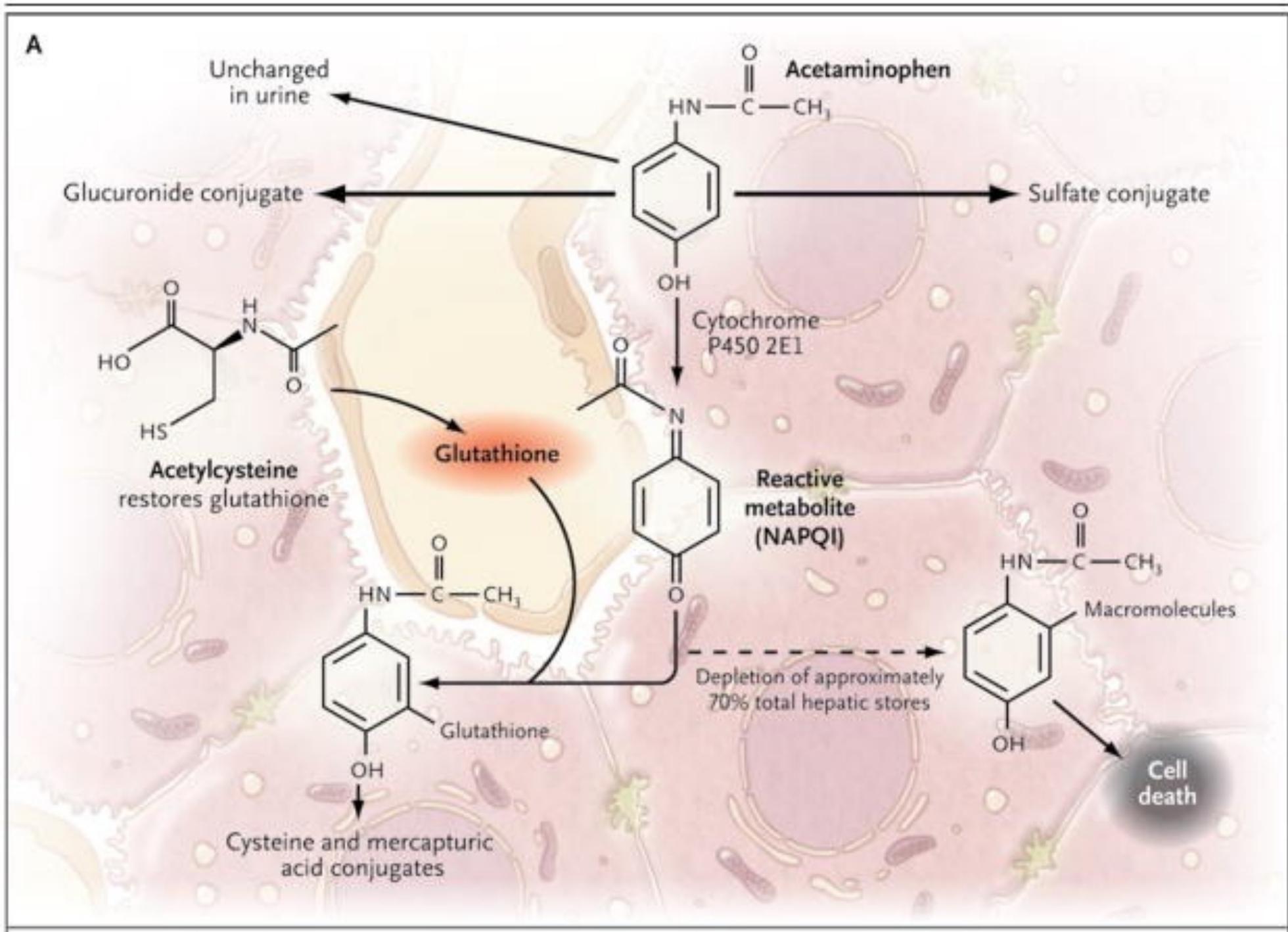
sulfanilidi (nimesulide)

Paracetamolo

- Ha effetti analgesici, antipiretici, ma non antiinfiammatori
- non ha gli effetti collaterali degli altri FANS
- Azione sulla proteina TRPA1, con conseguente riduzione delle correnti di calcio e sodio in neuroni sensitivi?
- Viene somministrato per via orale e viene metabolizzato nel fegato ($t_{\frac{1}{2}} = 2 - 4$ ore)
- dosi tossiche (> 7 g/die) causano una grave epatotossicità

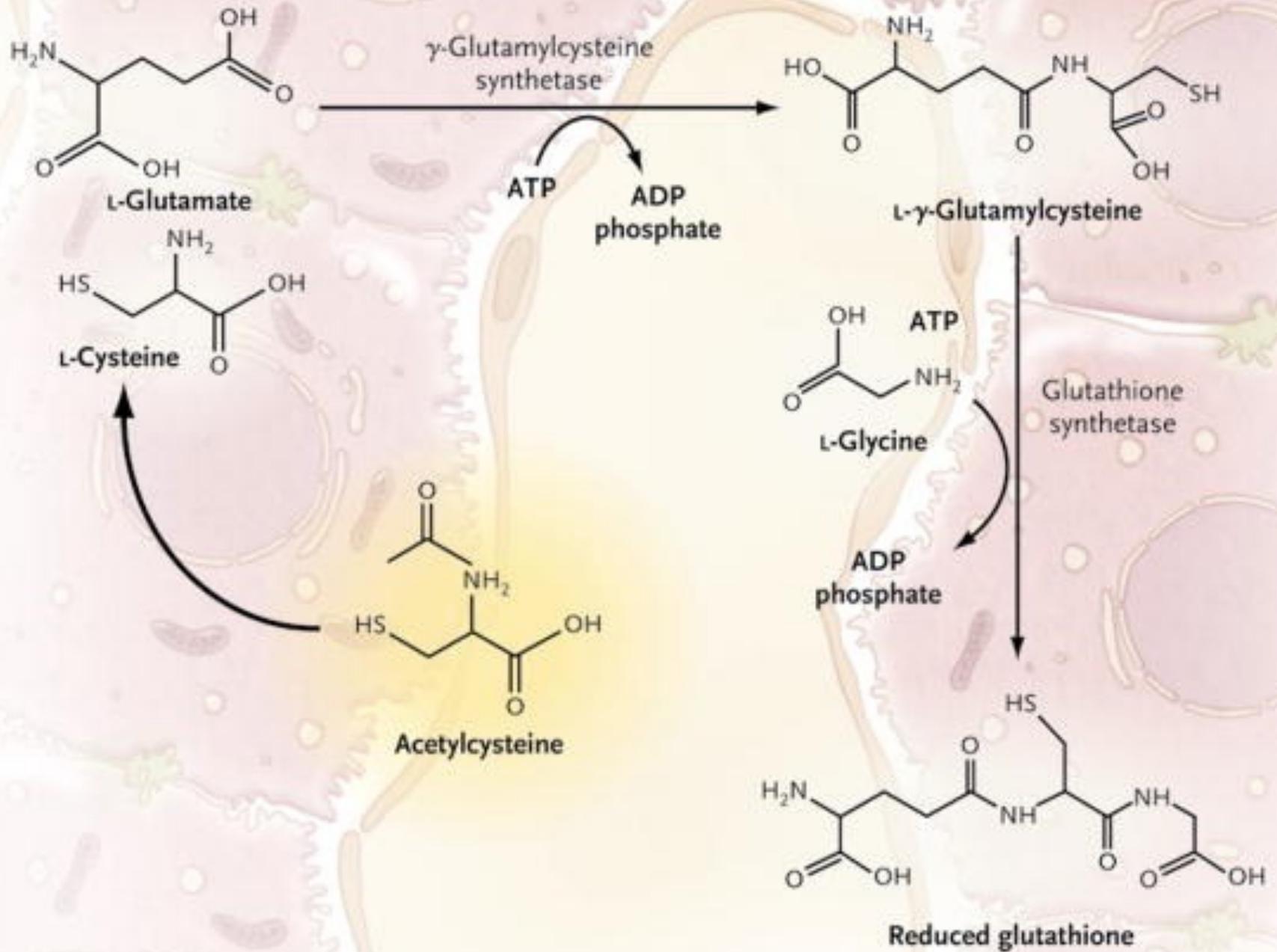


A



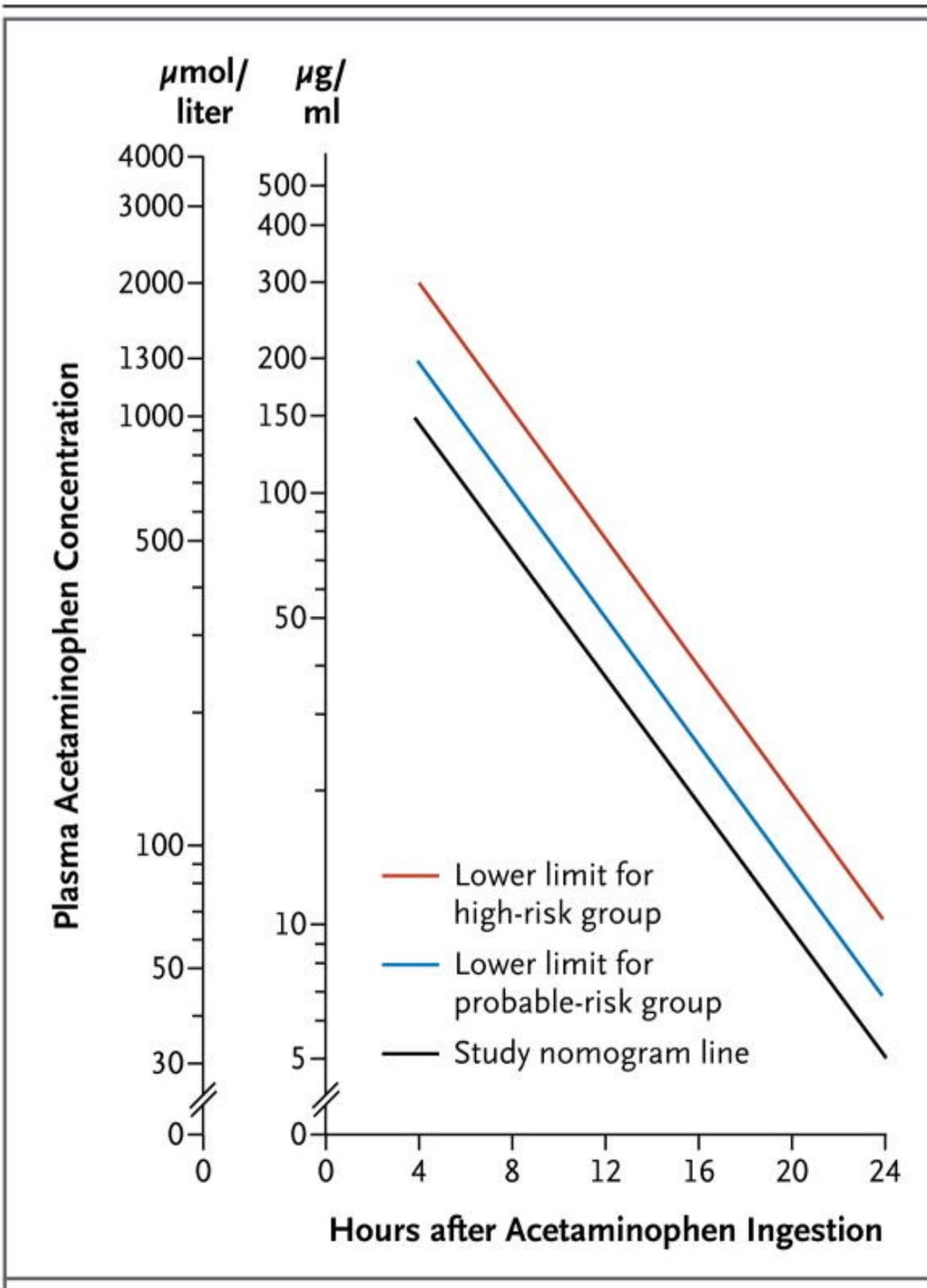
Heard KJ NEJM 2008

B



Heard KJ NEJM 2008

The Rumack-Matthew Nomogram



Heard KJ NEJM 2008

Classificazione dei FANS

Inibitori non selettivi

derivati dell'acido salicilico (aspirina)

derivati del para-aminofenolo (paracetamolo)

acidi indolo e indene acetici (indometacina)

acidi eteroarilacetici (diclofenac, ketorolac)

acidi arilpropionici (ibuprofene, ketoprofene, naprossene)

acidi antranilici (fenamati)

acidi enolici (oxicami: piroxicam; pirazolidindioni: fenilbutazone)

alcanoni (nabumetone)

inibitori selettivi delle COX-2

furanoni diarilsostituiti (rofecoxib)

pirazoli diaril sostituiti (celecoxib)

sulfanilidi (nimesulide)

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Aprile 2015

MEDICINALI A BASE DI KETOROLAC TROMETAMINA

Medicinali contenenti il principio attivo KETOROLAC trometamina per uso sistemico: BENKETOL[®], EUMAT[®], GIROLAC, KETOROLAC ABC[®], KETOROLAC ACTAVIS[®], KETOROLAC DOC Generici[®], KETOROLAC EG[®], KETOROLAC FG[®], KETOROLAC MYLAN[®], KETOROLAC PENSA[®], KETOROLAC SANDOZ[®], KEVINDOL[®], KROLLER[®], LIXIDOL[®], NASVICAL[®], RIKEDOL[®], TORA-DOL[®]

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore

Questa Nota Informativa Importante intende richiamare l'attenzione sulle raccomandazioni d'uso da seguire nella prescrizione dei medicinali contenenti ketorolac trometamina per uso sistemico:

1. la forma iniettiva del farmaco è indicata soltanto per il trattamento a breve termine (**massimo due giorni**) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato-severo o del dolore da coliche renali; quale complemento ad un analgesico oppiaceo nei casi di chirurgia maggiore o di dolore molto intenso;
2. la forma orale è indicata soltanto per il trattamento a breve termine (**massimo cinque giorni**) del dolore acuto post-operatorio di grado moderato;
3. l'uso del ketorolac trometamina non è indicato per il trattamento di altri tipi di dolore quali ad esempio lombosciatalgia, artrosi, cefalea, colica biliare, pulpite ed altre affezioni dolorose odontoiatriche, etc etc... ;
4. ketorolac trometamina può essere associato a un più alto rischio di grave tossicità gastrointestinale, rispetto agli altri FANS, soprattutto se usato al di fuori delle indicazioni e della durata d'uso autorizzata.

Ai medici prescrittori si raccomanda, quindi, di attenersi alle indicazioni terapeutiche e alla posologia indicata per non pregiudicare la sicurezza dei pazienti e di non usare contemporaneamente ketorolac trometamina con altri farmaci antinfiammatori non steroidei.

• D
• D
• F
• F
• V
• F
• K
• A
• D
• M

Classificazione dei FANS

Inibitori non selettivi

derivati dell'acido salicilico (aspirina)

derivati del para-aminofenolo (paracetamolo)

acidi indolo e indene acetici (indometacina)

acidi eteroarilacetici (diclofenac, ketorolac)

acidi arilpropionici (ibuprofene, ketoprofene, naprossene)

acidi antranilici (fenamati)

acidi enolici (oxicami: piroxicam; pirazolidindioni: fenilbutazone)

alcanoni (nabumetone)

inibitori selettivi delle COX-2

furanoni diarilsostituiti (rofecoxib)

pirazoli diaril sostituiti (celecoxib)

sulfanilidi (nimesulide)

Acidi arilpropionici

- Ibuprofene (Algofen® , Antalgit® , Antalisin® , Arfen® , Brufen® , Buscofen® , Calmine® , Cibalgina Due Fast® , Dolocyl® , Faspic® , Ganaprofen® , Moment® , Nuroflex® , Nurofen® , Subifene®)
- Naprossene (Aleve® , Anor® , Elemax® , Floxalin® , Gibixer® , Naprosin® , Naprosyn® , Syn®)
- Ketoprofene (Euketor® , Ketoprofen® , Ketosin® , Orudis® , Re®)
- Flurbiprofene (Fro®)
- Acido tiaprofenico (Turganyl® , Tiaprofen®)
- Dexketoprofene (Desketo® , Enantyum® , Ketesse®)
- Oxaprozina (Wallx®)

Sono i meno gastrolesivi
tra i FANS non selettivi
(ibuprofene)

Classificazione dei FANS

Inibitori non selettivi

derivati dell'acido salicilico (aspirina)

derivati del para-aminofenolo (paracetamolo)

acidi indolo e indene acetici (indometacina)

acidi eteroarilacetici (diclofenac, ketorolac)

acidi arilpropionici (ibuprofene, ketoprofene, naprossene)

acidi antranilici (fenamati)

acidi enolici (oxicami: piroxicam; pirazolidindioni:
fenilbutazone)

alcanoni (nabumetone)

inibitori selettivi delle COX-2

furanoni diarilsostituiti (rofecoxib)

pirazoli diaril sostituiti (celecoxib)

sulfanilidi (nimesulide)

Acidi enolici

- Oxicami

- Piroxicam (Aliv) Hanno una lunga emivita che permette la monosomministrazione giornaliera (Piroxicam ®, Brexivel ®, Brufen ®, Flodol ®, Ipsoflog ®, Riacer ®, Reumagil ®)
- Piroxicam
- Tenoxicam (Dolipon) (Tenoxicam ®)
- Lornoxicam (Nexon) (Lornoxicam ®)
- Meloxicam (Mobic) (Meloxicam ®)
- Cinnoxicam (Cinno) (Cinnoxicam ®)

- Pirazolidinoni

- Fenilbutazone (Fenilbutazone ®)
- Metamizolo (Diplo) (Metamizolo ®)
- Propifenazone (Propifenazone ®)

Agranulocitosi?

* Ha una moderata selettività COX-2

Classificazione dei FANS

Inibitori non selettivi

derivati dell'acido salicilico (aspirina)

derivati del para-aminofenolo (paracetamolo)

acidi indolo e indene acetici (indometacina)

acidi eteroarilacetici (diclofenac, ketorolac)

acidi arilpropionici (ibuprofene, ketoprofene, naprossene)

acidi antranilici (fenamati)

acidi enolici (oxicami: piroxicam; pirazolidindioni:
fenilbutazone)

alcanoni (nabumetone)

inibitori selettivi delle COX-2

furanoni diarilsostituiti (rofecoxib)

pirazoli diarilsostituiti (celecoxib)

sulfanilidi (nimesulide)



Agenzia Italiana del Farmaco

AIFA

UFFICIO STAMPA

Provvedimento restrittivo AIFA su Nimesulide

L'Agenzia Italiana del Farmaco, con proprio Provvedimento in corso di pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale, ha introdotto ulteriori limitazioni all'impiego dei medicinali contenenti Nimesulide vincolandone la dispensazione alla presentazione di ricetta NON ripetibile.

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Febbraio 2012

NIMESULIDE: Restrizione delle indicazioni terapeutiche

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

questa lettera è stata concordata con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e fornisce importanti informazioni di sicurezza sui medicinali per uso sistemico contenenti nimesulide.

Nel gennaio 2010, a causa di problematiche sulla sicurezza gastrointestinale ed epatica, la Commissione europea aveva richiesto al Comitato per i prodotti medicinali per uso umano dell'Agenzia europea dei medicinali (EMA), una valutazione completa dei benefici e dei rischi dei medicinali per uso sistemico contenenti nimesulide.

Il Comitato ha, quindi, riesaminato tutti i dati disponibili e ha concluso che il profilo beneficio/rischio di nimesulide non è più favorevole nell'uso cronico del "trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa" e che pertanto l'uso deve essere limitato esclusivamente alle condizioni acute: trattamento del dolore acuto e della dismenorrea primaria.

Il Comitato ha ritenuto che l'uso sistemico di nimesulide per il trattamento dell'osteoartrite dolorosa, che è una condizione cronica, comporterebbe un uso a lungo termine con un conseguente aumento del rischio di danno epatico.

Classificazione dei FANS

Inibitori non selettivi

derivati dell'acido salicilico (aspirina)

derivati del para-aminofenolo (paracetamolo)

acidi indolo e indene acetici (indometacina)

acidi eteroarilacetici (diclofenac, ketorolac)

acidi arilpropionici (ibuprofene, ketoprofene, naprossene)

acidi antranilici (fenamati)

acidi enolici (oxicami: piroxicam; pirazolidindioni:
fenilbutazone)

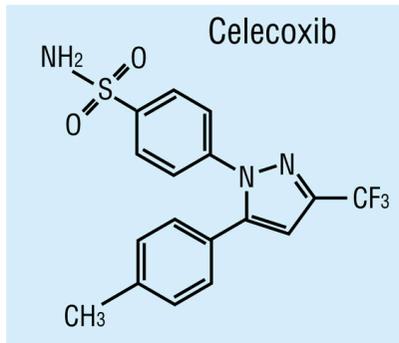
alcanoni (nabumetone)

inibitori selettivi delle COX-2

furanoni diarilsostituiti (rofecoxib)

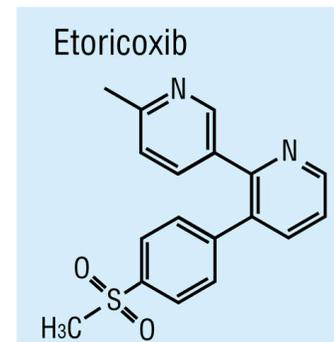
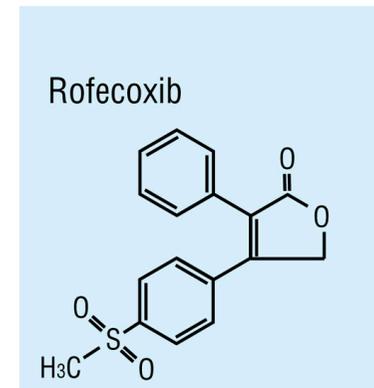
pirazoli diarilsostituiti (celecoxib)

sulfanilidi (nimesulide)



Coxib

- Celecoxib (Artilog[®], Celebrex[®], Solexa[®])
- Rofecoxib (Arofexx[®], Coxsil[®], Dolcoxx[®], Dolostop[®], Miraxx[®], Vioxx[®])
- Etoricoxib (Tauxib[®])
- Parecoxib (Dynastat[®])



- I Coxib hanno efficacia analgesica e antiinfiammatoria pari a quella dei FANS non selettivi (Ehrich et al. J. Rheumatol. 26: 2438, 1999; Lefkowitz et al. Am. J. Med. 106: 43S, 1999; Bombardier et al. N. Eng. J. Med. 343: 1520, 2000)
- Sono meno gastrolesivi (Laine et al. Lancet 369: 465, 2007)
- Dovrebbero essere preferiti ai FANS tradizionali solo nelle persone ad alto rischio di sviluppare effetti gastrointestinali gravi, alle quali sia prescritto un FANS per il trattamento dell'artrite reumatoide o dell'osteoartrite. Devono essere assunti alla dose efficace più bassa e per il più breve periodo di tempo necessario al controllo dei sintomi.

Indicazioni per l'uso dei FANS

- Circa il 60% delle persone risponde indifferentemente a tutti i FANS, ma coloro che non traggono beneficio dall'uso di un composto possono ottenere l'effetto terapeutico sostituendolo con un altro della stessa classe. Bisogna aspettare un tempo adeguato per permettere il pieno effetto analgesico o antinfiammatorio. La scelta di un FANS è determinata prevalentemente dagli effetti collaterali, in modo particolare da quelli gastrici.

Terapia topica

- Si riducono gli effetti collaterali, ma il farmaco viene comunque assorbito
- Problemi di sensibilizzazione

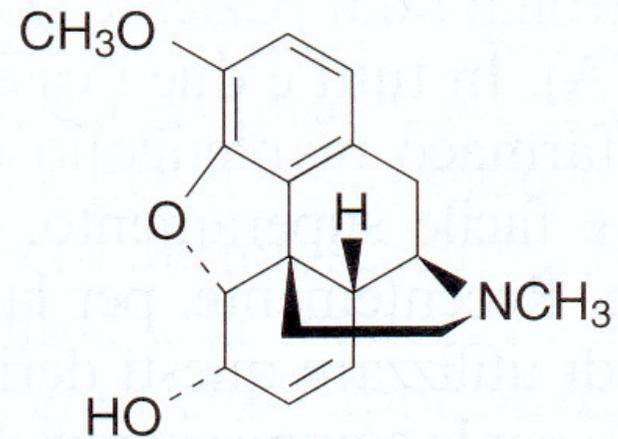
Tab. 9.4 FANS per uso topico di interesse odontoiatrico.

FANS	Farmaci associati	Specialità
Acido salicilico	Estratto di rabarbaro	Pyralvex soluz. conc.
Acido salicilico	Tetracaina, sulfoguaiacolo, levomentolo, salvia, zenzero, camomilla, salice bianco	Donalg gtt intracavitarie
Diclofenac	—	Dicloral collutorio Zeroflog collutorio
Flurbiprofene	—	Benactiv spray Froben collutorio Tantum Activ collutorio
Ketoprofene (sale di lisina)	—	Oki Sol collutorio Zepelindue collutorio
Naproxene (naproxenato di cetiltrimetilammonio)	—	Naprocet collutorio Nitens collutorio

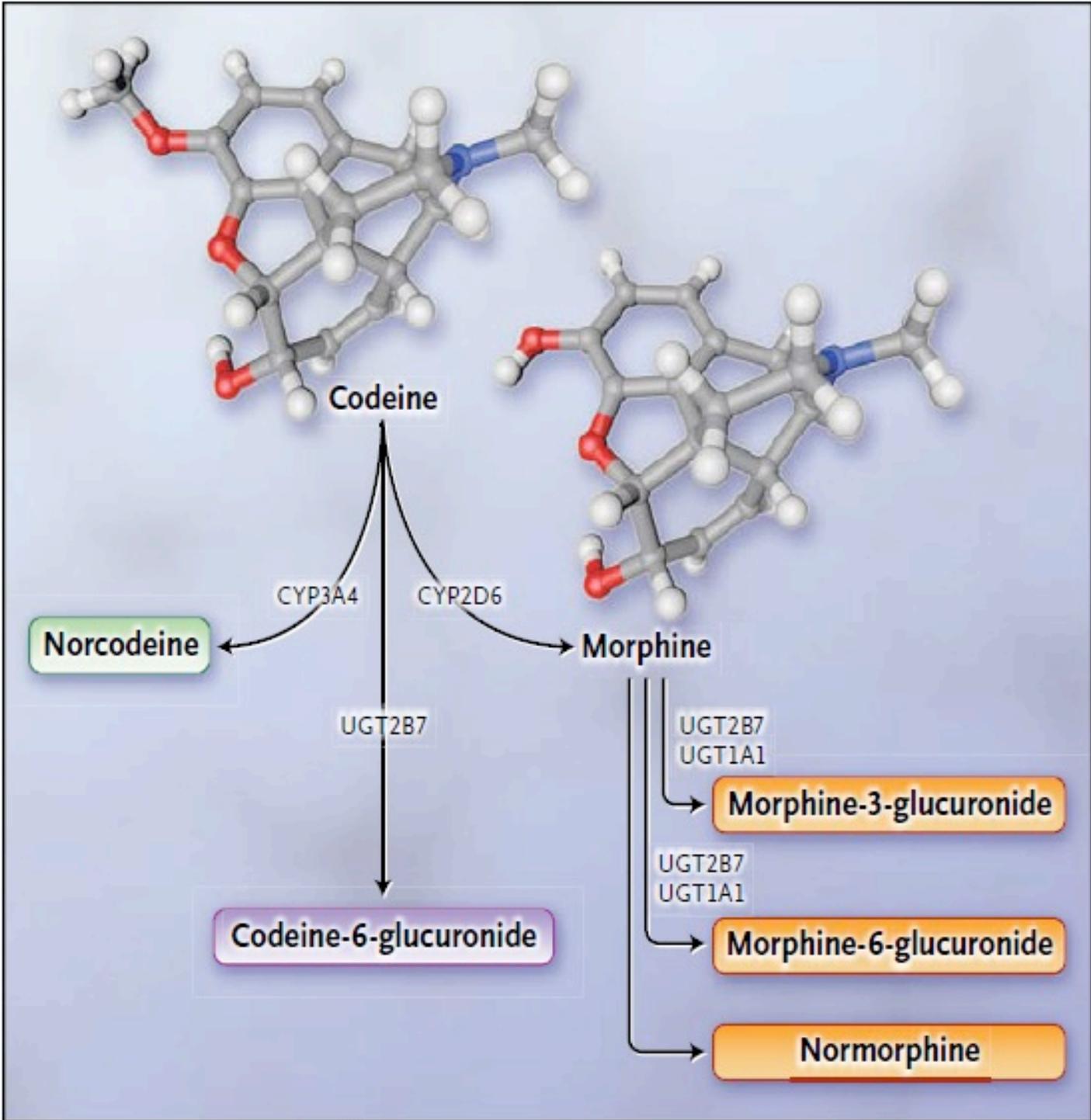
- Paracetamolo-codeina (Codamol, Coefferalgan, Lonarid, Tachidol 500 mg + 30 mg 1-3 x al giorno)

- Codeina: potente antitosse, ha una affinità bassissima per i recettori per gli oppioidi

Il 10% viene
O-demetilato
(CYP2D6) a
morfina.
Azione
analgesica



Codeina



CYP2D6

- Il 10% della codeina somministrata per os è O-demetilata dal CYP2D6 a morfina, che è responsabile dell'effetto analgesico
- nei pazienti che sono metabolizzatori lenti la codeina non può essere utilizzata come analgesico
- nei metabolizzatori ultrarapidi la più veloce formazione di morfina può produrre effetti collaterali

CYP2D6

- È coinvolto nel metabolismo del 15-25% dei farmaci
- Sono stati descritti più di 75 varianti alleliche del gene CYP2D6
- 7-10% dei soggetti sono metabolizzatori lenti e presentano una mutazione che codifica per enzimi con una attività ridotta o assente;
- 2-3% dei soggetti presentano una duplicazione del gene (fino a 13 copie) e sono metabolizzatori ultrarapidi

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Codeine, Ultrarapid-Metabolism Genotype, and Postoperative Death

TO THE EDITOR: Obstructive sleep apnea is not rare in children with hypertrophic tonsils, and the common curative procedure is adenotonsillec- detected in the femoral blood by means of gas chromatography–mass spectrometry; there was no evidence of other drugs or metabolites. Cyto-

N ENGL J MED 361;8 NEJM.ORG AUGUST 20, 2009



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

Perspective

New Evidence about an Old Drug — Risk with Codeine after Adenotonsillectomy

Judith A. Racoosin, M.D., M.P.H., David W. Roberson, M.D., Michael A. Pacanowski, Pharm.D., M.P.H.,
and David R. Nielsen, M.D.

This article was published on April 24, 2013,
at NEJM.org.



Roma, 29 luglio 2013

Ufficio Qualità dei Prodotti

OGGETTO: Comunicazione relativa a divieto di utilizzo al di sotto dei 12 anni di età per i medicinali antidolorifici contenenti codeina e ritiro delle confezioni ad esclusivo uso in bambini al di sotto dei 12 anni

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha disposto, con decorrenza immediata, il ritiro delle seguenti confezioni di medicinali antidolorifici contenenti codeina ad esclusivo uso nei bambini al di sotto dei 12 anni:

- 1) TACHIDOL "Bambini 125 mg/5 ml + 7,5 mg / 5 ml Sciroppo"- flacone da 120 ml
- 2) TACHIDOL "Bambini 125 mg/7,5 mg Granulato effervescente"- 10 bustine
- 3) LONARID "Bambini 200 mg + 5 mg Supposte" 6 supposte
- 4) PARACETAMOLO + CODEINA ANGENERICO "125 mg + 7,5 mg Granulato effervescente" 10 bustine
- 5) PARACETAMOLO + CODEINA ANGENERICO " 2,5 g + 0,150 g Sciroppo" flacone da 120 ml



Roma, 29 luglio 2013

Ufficio Qualità dei Prodotti

OGGETTO: Comunicazione relativa a divieto di utilizzo al di sotto dei 12 anni di età per i medicinali antidolorifici contenenti codeina e ritiro delle confezioni ad esclusivo uso in bambini al di sotto dei 12 anni

Si ricorda che tali medicinali:

- 1) non devono essere usati in bambini al di sotto dei 12 anni di età;
- 2) non devono essere usati in tutti i pazienti pediatrici (0-18 anni di età) che si sottopongono a interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia per la sindrome da apnea ostruttiva del sonno;
- 3) non devono essere usati in pazienti, bambini e adulti, noti per essere metabolizzatori CYP2D6 ultra-rapidi;
- 4) non devono essere usati in donne che allattano (perché la codeina può passare al neonato attraverso il latte materno);
- 5) non sono raccomandati in bambini, di età tra i 12 e i 18 anni, con compromissione della funzionalità respiratoria;
- 6) devono essere usati alla dose minima efficace per il più breve periodo di tempo.