

"FARMAINFORMA"

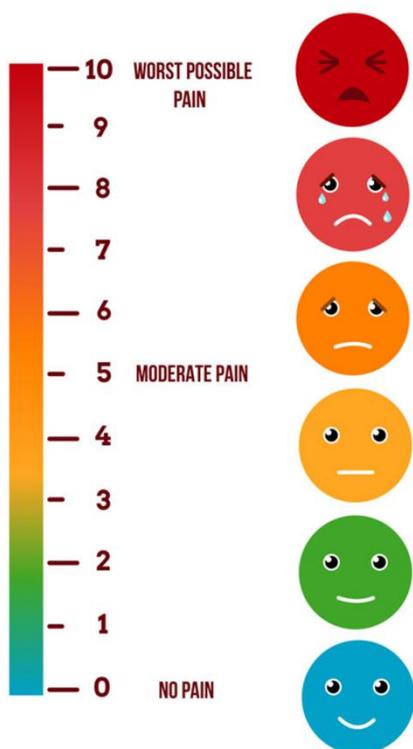
Informazione sui Farmaci e la Farmacovigilanza - Numero Speciale Maggio 2023

NOTA AIFA 66: APPROPRIATEZZA E SPESA FARMACEUTICA

La categoria dei **farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)** comprende una varietà di principi attivi differenti appartenenti a classi chimiche diverse che agiscono mediante inibizione della ciclo-ossigenasi (COX) dell'acido arachidonico, inibendo così la produzione di prostaglandine (PG) e trombossani.

I principali **effetti farmacologici dei FANS** sono rappresentati dall'azione **analgesica, antiinfiammatoria, e antipiretica**. Per tali caratteristiche essi hanno ruoli consolidati nella gestione del dolore negli stati artritici, nel dolore neoplastico e negli attacchi acuti di gotta.

L'**Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)** ha da tempo proposto una scala di valutazione del dolore, in prima istanza di tipo oncologico, e successivamente adottata anche come linea-guida per il trattamento del dolore muscoloscheletrico, precisando che le modalità di somministrazione e la potenza dei farmaci prescelti devono essere commisurati alla intensità del dolore misurato o previsto, proponendo una Scala Analgesica.



Questa scala consta di tre livelli a seconda della valutazione effettuata dal paziente mediante una scala visuo-analogica (VAS - sulla quale viene chiesto di quantificare l'intensità del dolore percepito esprimendo un punteggio da 0 a 10, dove 0=nessun dolore, 10=dolore insopportabile):

SCALA OMS PER IL DOLORE E LE CURE PALLIATIVE



*FANS/COXIB o Paracetamolo (per tutti i livelli di dolore)

Fig 1- Scala OMS Fonte: World Health Organization website

FANS/COXIB IN NOTA 66

ACECLOFENAC, ACIDO TIAPROFENICO, AMTOLMETINA GUACILE, CELECOXIB, CINNOXICAM, DEXIBUPROFENE, DICLOFENAC, DICLOFENAC + MISOPROSTOLO, ETORICOXIB, FENTIAZAC, FLURBIPROFENE, FURPROFENE, IBUPROFENE, INDOMETACINA, KETOPROFENE, LORNOXICAM, MELOXICAM, NABUMETONE, NAPROSSENE, OXAPROZINA, PIROXICAM, PROGLUMETACINA, SULINDAC, TENOXICAM, NIMESULIDE.

Focus on TRATTAMENTO DEL DOLORE ONCOLOGICO



Approccio a 2 gradini per il trattamento del dolore oncologico: è appropriato?

Secondo uno studio randomizzato, omettere gli oppioidi deboli (approccio a due gradini) previsti dalla scala analgesica dell'OMS, passando direttamente dai FANS agli oppioidi forti, potrebbe essere un'alternativa accettabile per la gestione del dolore oncologico. Attualmente le linee guida internazionali contengono tuttavia raccomandazioni deboli in merito all'omissione del secondo scalino della scala analgesica, pertanto il passaggio diretto dal 1° scalino (analgesici non oppioidi) al 3° scalino (Oppioidi + FANS) dovrebbe essere valutato attentamente dal medico.

Fonte: Fallom M, Dierberger K, et al. An international open-label randomised trial comparing a two-step approach versus the standard three-step approach of the WHO analgesic ladder in patients with cancer. Ann Oncol. 2022 Aug 3 PMID: 36055465

Nel recente passato la letteratura scientifica si è spesso occupata della sicurezza dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) selettivi, e non, della ciclossigenasi 2. Ritiri dal mercato, limitazioni d'uso e ridefinizione in generale del profilo beneficio/rischio hanno riguardato molte delle molecole appartenenti a questa categoria. Al momento attuale i FANS possono essere sostanzialmente accomunati in un'unica categoria, con differenze presenti soprattutto rispetto al singolo profilo di rischio e al tipo di effetti collaterali possibili.

DATI DI EFFICACIA



Gli analgesici non oppioidi (paracetamolo e FANS) rappresentano il caposaldo del trattamento **del dolore da lieve a moderato**. Un effetto analgesico dei **FANS in monoterapia** si ottiene in genere in una settimana, mentre per un effetto antinfiammatorio completo (anche dal punto di vista clinico) servono spesso anche tre settimane (Fonte: Nota AIFA 66). Se trascorso questo tempo non vi sono risultati, è bene tentare con un altro farmaco. Le differenze nell'azione antinfiammatoria dei FANS sono modeste, ma vi possono essere considerevoli diversità nella risposta individuale del paziente. Secondo il British National Formulary il 60% circa dei pazienti è sensibile a ogni tipo di FANS; dei restanti, alcuni che non rispondono a un farmaco possono trovare giovamento con un altro.

✚ **FANS IN MONOTERAPIA:** Nella gestione clinica del **dolore moderato-severo** può essere difficile ottenere un controllo effettivo del dolore stesso usando un solo farmaco (monoterapia). La maggior parte degli analgesici presentano, infatti, **limitazioni del loro dosaggio massimo**, sia per il raggiungimento di un **plateau di efficacia**, che per problemi di tollerabilità. Inoltre in molti casi il dolore trova un'origine multifattoriale e ciò contribuisce a limitare l'efficacia della monoterapia. L'utilizzo di analgesici diversi in combinazione (analgesia multimodale) consente di

aumentare l'efficacia in ragione di effetti **additivi o sinergici**, senza aumento delle dosi dei singoli farmaci e con riduzione degli effetti collaterali correlati alla dose.

- + **FANS IN ASSOCIAZIONE FISSA CON ALTRI ANALGESICI:** La combinazione a dose fissa a base di **ibuprofene/codeina** viene ammessa alla rimborsabilità (nota 66) limitatamente al trattamento di breve durata del dolore acuto di entità moderata nei soggetti in cui il sintomo non sia adeguatamente controllato con altri antidolorifici assunti singolarmente.

DATI DI SICUREZZA



La differenza principale tra i diversi FANS risiede nell'incidenza e nel tipo di effetti indesiderati. Prima di intraprendere la terapia il medico dovrebbe valutare i benefici e i possibili effetti collaterali. La differenza di attività dei vari FANS riflette la **selettività nell'inibizione dei diversi tipi di ciclossigenasi**; l'inibizione selettiva della ciclossigenasi 2 può migliorare la tollerabilità gastrica,

ma molti altri fattori influiscono sulla tollerabilità gastrointestinale e questi, e altri effetti indesiderati, dovrebbero essere valutati nella scelta di un dato FANS.

Al momento della loro immissione in commercio, i **COXIB** (Inibitori delle Ciclossigenasi 2) venivano indicati come antinfiammatori privi di rischio gastrointestinale. In realtà, la revisione degli studi di registrazione e successivi studi pubblicati hanno dimostrato che la gastrolesività era solo lievemente diminuita rispetto ai FANS non selettivi, ed è emerso **un aumento di rischio cardiovascolare**. Studi sia randomizzati sia osservazionali, nonché numerose metanalisi, o revisioni sistematiche, hanno nel tempo confermato la potenziale tossicità cardiovascolare dei COXIB. Ciò ha significato per alcuni di essi il **ritiro dal commercio** (rofecoxib, valdecoxib) o la **revisione del profilo di rischio** (lumiracoxib, poi ritirato per epatotossicità) insieme all'interruzione di alcuni importanti studi clinici (celecoxib) in corso. (Coxib and traditional NSAID Trialists' Collaboration 2013; Bally 2017; Beales 2017; Chan 2017; Gunter 2017; Mukherjee 2017).

FANS e COXIB e RISCHIO CARDIOVASCOLARE



Alla luce dei dubbi **sul profilo di sicurezza cardiovascolare**, i COXIB dovrebbero essere preferiti ai FANS non selettivi solo se vi è un'indicazione specifica (per esempio in caso di rischio molto elevato di ulcera, perforazione o sanguinamento gastrointestinale) e comunque soltanto dopo un'attenta valutazione del rischio cardiovascolare. Recenti studi suggeriscono che l'uso dei FANS (soprattutto ad alte dosi) e nel trattamento a lungo termine può essere associato a un piccolo aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi.

PRINCIPIO ATTIVO	RISCHIO CARDIOVASCOLARE	RACCOMANDAZIONI AGENZIE REGOLATORIE (EMA/FDA/AIFA)
DICLOFENAC	Aumento del rischio trombotico	Utilizzare i FANS o i COXIB, nel trattamento sintomatico, alla dose minima efficace e per il periodo più breve possibile ; si raccomanda, inoltre, nel caso di trattamento a lungo termine, di considerarne periodicamente la necessità.
ETORICOXIB	Aumento del rischio trombotico	
NAPROSSENE	Rischio trombotico inferiore	
IBUPROFENE	A dosi elevate (2,4 g/die) lieve aumento del rischio trombotico	

Tab. 2 – FANS/COXIB, rischio cardiovascolare e raccomandazioni delle agenzie regolatorie.
Fonte: RCP diclofenac, etoricoxib, naprossene, ibuprofene; Det. AIFA Nota 66 del 10/10/2018.



FANS e TOSSICITÀ GASTROINTESTINALE

Tutti i FANS sono associati a **tossicità gastrointestinale grave**; il rischio maggiore è per gli anziani. Studi recenti condotti su FANS per via orale, per valutarne la sicurezza, hanno dimostrato notevoli differenze nel rischio di insorgenza di gravi effetti indesiderati a livello del tratto gastrointestinale alto. La combinazione di FANS e acido acetilsalicilico a basso dosaggio aumenta il rischio di effetti gastrointestinali; tale associazione deve essere utilizzata solo se assolutamente necessaria.

PRINCIPIO ATTIVO	TOSSICITÀ GASTROINTESTINALE	RACCOMANDAZIONI AGENZIE REGOLATORIE (EMA/FDA/AIFA)
IBUPROFENE	Basso rischio	Preferire i FANS associati a un basso rischio di effetti gastrointestinali come l'ibuprofene, di iniziare la terapia con la dose più bassa efficace , di non utilizzare più di un FANS alla volta e ricordare che tutti i FANS sono controindicati nei soggetti con ulcera peptica (compresi i COXIB).
KETOPROFENE INDOMETACINA NAPROSSENE DICLOFENAC	Rischio intermedio	
PIROXICAM KETOROLAC	Altro rischio gastrolesivo	

Tab. 3– FANS/COXIB, rischio di tossicità gastrointestinale e raccomandazioni delle agenzie regolatorie.

Fonte: RCP dei principi attivi riportati in tabella; Det. AIFA Nota 66 del 10/10/2018.

Se un FANS viene utilizzato solo per un **breve periodo**, gli effetti avversi significativi sono **improbabili**, indipendentemente dal farmaco utilizzato: in tal caso non sarebbe necessario il supporto farmacologico con farmaci inibitori di pompa protonica.

Nel caso di trattamenti cronici con FANS, esclusivamente nelle condizioni previste dalla NOTA AIFA 1, è possibile la prescrizione a carico del SSN di Farmaci Inibitori di Pompa Protonica (IPP):

NOTA AIFA 1	
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Esomeprazolo (A02BC05) ✚ Lansoprazolo (A02BC03) ✚ Omeprazolo (A02BC01) ✚ Pantoprazolo (A02BC02)* <p>* SOLO Pantoprazolo 20 mg</p>	<p>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti per la prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in trattamento cronico con FANS non selettivi (non con COXIB); • in terapia antiaggregante con ASA a basse dosi; <p>purché sussista una delle seguenti condizioni di rischio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante; • concomitante terapia con anticoagulanti o cortisonici; • età avanzata

Tab. 4– Nota AIFA 1: Farmaci Inibitori di Pompa Protonica

Fonte: <https://www.aifa.gov.it/nota-01>



Si sottolinea che l'unico dosaggio di Pantoprazolo prescrivibile in NOTA 1 è il 20 mg. Il Pantoprazolo 40 mg è **PRESCRIVIBILE A CARICO DEL SSN** esclusivamente nelle indicazioni della nota AIFA 48. Tale raccomandazione deve essere osservata sia in ambito ospedaliero, sia in ambito territoriale.

NIMESULIDE: TOSSICITÀ E AGGIORNAMENTO INDICAZIONI NOTA 66

➤ **Tossicità epatica**

La nimesulide è stata associata ad epatotossicità (danno epatico, epatite acuta, epatopatia tossica, ittero epatocellulare). In Finlandia, nel 2002, le segnalazioni postmarketing a carico del distretto epatico hanno rappresentato il 60% delle segnalazioni totali. In tre casi vi è stato un esito fatale. Nello stesso anno la nimesulide è stata ritirata dal commercio anche in Spagna, a causa delle segnalazioni di gravi reazioni avverse epatiche. Dopo il ritiro dalla Spagna, è stata attivata una procedura di deferimento; l'EMA ha incaricato l'Italia, in qualità di paese con il più elevato consumo di nimesulide, e la Finlandia di stendere un rapporto sul profilo di sicurezza del farmaco.

In Italia, gli episodi di tossicità epatica segnalati a carico della nimesulide rappresentano il 5% del totale. La discrepanza fra Italia e Finlandia è probabilmente da ricondursi al diverso uso del farmaco: in Italia, la prescrizione della nimesulide aveva prevalentemente carattere acuto (l'80,6% dei fruitori con una sola prescrizione). Nel dicembre 2003, l'organismo dell'EMA deputato a dare parere sui farmaci, il CHMP, ha giudicato favorevole il rapporto rischio/beneficio della nimesulide, ma ha ristretto le indicazioni terapeutiche, circoscrivendo l'uso della nimesulide alle condizioni in acuto (l'utilizzo del farmaco per uso sistemico è controindicato nel trattamento dell'osteoartrite dolorosa che, essendo una condizione cronica, accresce il rischio che sia assunto a lungo termine, con un conseguente aumento del rischio di danno epatico). Nonostante ciò, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha ritenuto necessario applicare ulteriori misure restrittive all'uso della nimesulide vincolandone la prescrizione alla **Ricetta medica Non Ripetibile**. Successivamente l'AIFA ha aggiornato la Nota 66 (G.U. n. 197 del 24/08/2012) nella quale viene indicato che il farmaco antinfiammatorio nimesulide potrà essere prescritto a carico del SSN per il trattamento di breve durata del dolore acuto.

Attualmente in Europa, la nimesulide per uso sistemico è autorizzata in 15 paesi (Bulgaria, Cipro, Repubblica Ceca, Francia, Grecia, Ungheria, Italia, Lettonia, Lituania, Malta, Polonia, Portogallo, Romania, Slovacchia e Slovenia); è stata sospesa/ritirata in Finlandia, Spagna, Irlanda e Belgio.

➤ **Tossicità cronica:** la tossicità cronica dopo somministrazione orale (12-21 mesi) si manifesta prevalentemente a livello gastrointestinale. La nimesulide ha provocato anche anemia, riduzione nella velocità di sedimentazione eritrocitaria, neutrofilia (Bernasconi, Massar, 1985).

➤ **Tossicità riproduttiva:** in vivo, nimesulide è stata associata a embriofetotossicità atipica (malformazioni scheletriche, dilatazione dei ventricoli cerebrali) in alcune specie animali (coniglio), ma non in altre (ratto) a dosi materne non tossiche. Il farmaco è stato correlato ad aumento della mortalità postnatale della prole e ad effetti indesiderati sulla fertilità (ratto). La somministrazione degli inibitori della sintesi prostaglandinica durante le prime fasi di gravidanza è stata associata ad aumento dell'incidenza di aborto, malformazioni cardiache e gastroschisi. Gli effetti tossici a livello cardiaco risultano dipendenti dalla dose e dalla durata della terapia. Come per gli altri FANS, anche per nimesulide esiste il rischio di chiusura prematura del dotto arterioso, ipertensione polmonare, oliguria, oligoamniosi, maggior rischio di emorragie, inerzia

uterina ed edema periferico quando somministrata durante il terzo trimestre di gravidanza. Sono stati segnalati inoltre episodi di insufficienza renale acuta in neonati le cui madri erano in terapia con nimesulide. La nimesulide non è risultata mutagena.

Focus on NIMESULIDE

QUALI RACCOMANDAZIONI PER PAZIENTI E PER MEDICI?

1. I pazienti che assumono nimesulide in formulazioni sistemiche non devono superare i 15 giorni di terapia.
2. I medici devono limitare le loro prescrizioni di medicinali contenenti nimesulide ad un massimo di 15 giorni di terapia e solo in seguito ad un'attenta valutazione dei rischi complessivi del singolo paziente.
3. Medici e pazienti devono essere consapevoli della possibilità di insorgenza di problemi epatici
4. Per qualsiasi dubbio i pazienti devono rivolgersi al medico o al farmacista.
5. Non è più possibile dispensare il farmaco con una ricetta ripetibile.



TERAPIE DI COMBINAZIONE A DOSE FISSA (IBUPROFENE/CODEINA): APPROPRIATEZZA E FARMACOVIGILANZA

Nel caso delle terapie di combinazione a dose fissa devono essere presi in considerazione i profili di sicurezza specifici del medicinale associato.

PRINCIPI ATTIVI	POSOLOGIA	DOSE MAX GIORNALIERA	Indicazione
Associazione fissa IBUPROFENE/CODEINA 400 mg/30 mg	1 CP OGNI 4-6 ORE DURANTE I PASTI	6 CP/DIE (2.4000 mg ibuprofene/180 mg codeina fosfato emidrato) nelle 24 h	Trattamento sintomatico del DOLORE DA LIEVE A MODERATO negli adulti se non adeguatamente alleviato dagli altri antidolorifici quali paracetamolo o ibuprofene.

Tab. 1 – Dosaggio/ Dose max giornaliera/ Indicazione terapeutica dell'associazione fissa IBUPROFENE/CODEINA.

Fonte: RCP Ibuprofene/Codeina; Det. AIFA Nota 66 del 10/10/2018.

La codeina può avere effetti oppioidi tipici e la presenza e gravità di tali sintomi dipendono dalla dose, dalla durata del trattamento e della sensibilità individuale. Gli effetti includono patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (broncospasmo, depressione respiratoria), disturbi psichiatrici (confusione), patologie del sistema nervoso (capogiro, sedazione e sonnolenza, torpore, astenia), patologie gastrointestinali (costipazione, nausea e vomito), patologie del sistema immunitario (rash, orticaria, reazioni allergiche), patologie renali e urinarie (ritenzione urinaria). Possono svilupparsi tolleranza e dipendenza, in particolare in connessione con l'impiego prolungato di quantitativi elevati di codeina. Sebbene il rischio di sviluppare dipendenza dalla codeina sia basso rispetto alla morfina, questa possibilità deve comunque essere tenuta in considerazione.

Focus on IBUPROFENE/CODEINA

DOMANDE E RISPOSTE



1. Perché si usa?

- ✓ Ibuprofene/codeina si utilizza nel trattamento di breve durata del dolore acuto di entità moderata nei soggetti in cui il sintomo non sia adeguatamente controllato con **altri antidolorifici assunti singolarmente (Nota 66)**
- ✓ La combinazione Ibuprofene/codeina è inoltre autorizzata per la Terapia del Dolore (L.12/01 e s.m.i.) nel trattamento del dolore lieve/moderato negli adulti se non adeguatamente alleviato dagli altri antidolorifici

2. Come si usa?

- ✓ 1 compressa ogni 4/6 ore durante i pasti!

3. Per quanto dura il trattamento con ibuprofene/codeina?

- ✓ Minor tempo possibile! Qualora il dolore persista a seguito di un trattamento di breve durata con ibuprofene/codeina si raccomanda di valutare un'alternativa terapeutica più appropriata.

4. Che cosa si intende per effetto tetto?

- ✓ Ciò che caratterizza i farmaci utilizzati nel dolore lieve e lieve-moderato è la presenza dell'effetto tetto, cioè di un dosaggio massimale di farmaco oltre il quale peggiora l'indice terapeutico in quanto, in assenza di effetto terapeutico aggiuntivo, aumentano per contro gli effetti collaterali.

5. Come si prescrive?

- ✓ **Ricetta Non Ripetibile** valida 30 giorni. Il medico deve apporre sulla ricetta **Codice fiscale obbligatorio anche in caso di prescrizione a carico dell'assistito**. Posologia obbligatoria se presente codice TDL nel campo note.

Il Comitato deputato alla farmacovigilanza (PRAC- Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha disposto un aggiornamento della scheda tecnica dei prodotti medicinali contenenti l'associazione fissa ibuprofene/codeina: nel settembre 2022 sono stati analizzati dal PRAC diversi casi segnalati relativi alla tossicità renale, gastrointestinale e metabolica associati all'abuso del farmaco, alcuni di questi con esito fatale. In particolare, tra le possibili reazioni avverse aggiornate in RCP, sono state aggiunte **acidosi tubulare** ed **ipokaliemia**. A differenza di diversi Paesi Europei dove si sono registrati effetti collaterali anche fatali correlati all'abuso di questi principi attivi, in Italia, il tasso di incidenza di segnalazioni di ADR risulta essere molto più limitato. Questa differenza è molto probabilmente correlata al diverso regime di dispensazione: mentre in alcuni paesi Europei i farmaci contenenti l'associazione fissa ibuprofene/codeina non necessitano di prescrizione medica, in Italia è necessaria una **Ricetta Medica non Ripetibile (RNR)**. A tal proposito, il Comitato si è pronunciato a favore di condizionare l'accesso di tali farmaci alla presentazione di ricetta medica anche nei Paesi in cui finora non risultava essere obbligatoria. Per quanto concerne le complicanze renali, nei pazienti con lieve compromissione della funzionalità renale se ne consiglia l'uso al più basso dosaggio possibile. Il farmaco è invece completamente controindicato nei pazienti con grave insufficienza renale, in caso di gravidanza (durante l'ultimo trimestre) e allattamento, in caso di Lupus Eritematoso Sistemico, in pazienti con problemi cardiaci, metabolici e gastrointestinali gravi, in pazienti asmatici o allergici ai FANS e in pazienti in trattamento con farmaci anticoagulanti.

Gli **effetti indesiderati** possono essere minimizzati con l'uso della **dose minima efficace** per la durata di **trattamento più breve possibile** necessaria per controllare i sintomi. La combinazione IBUPROFENE/CODEINA è inoltre autorizzata per la Terapia del Dolore (L.12/01 e s.m.i.) e, anche in questa indicazione, è soggetta a ricetta da rinnovarsi volta per volta (RNR).

AVVERTENZE E CONTROINDICAZIONI DEI FARMACI DELLA NOTA 66



USARE CON CAUTELA

FANS nelle seguenti condizioni:	COXIB nelle seguenti condizioni:
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pazienti anziani (rischi di gravi effetti collaterali anche mortali!) ✓ Patologie allergiche controindicati ✓ Gravidanza e allattamento ✓ Difetti della coagulazione ✓ Pazienti con insufficienza renale ✓ Pazienti epatopatici (soprattutto per Nimesulide) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Pazienti con storia di insufficienza cardiaca ✓ Disfunzioni ventricolo sx ✓ Ipertensione ✓ Edema ✓ Fattori di rischio cardiovascolari



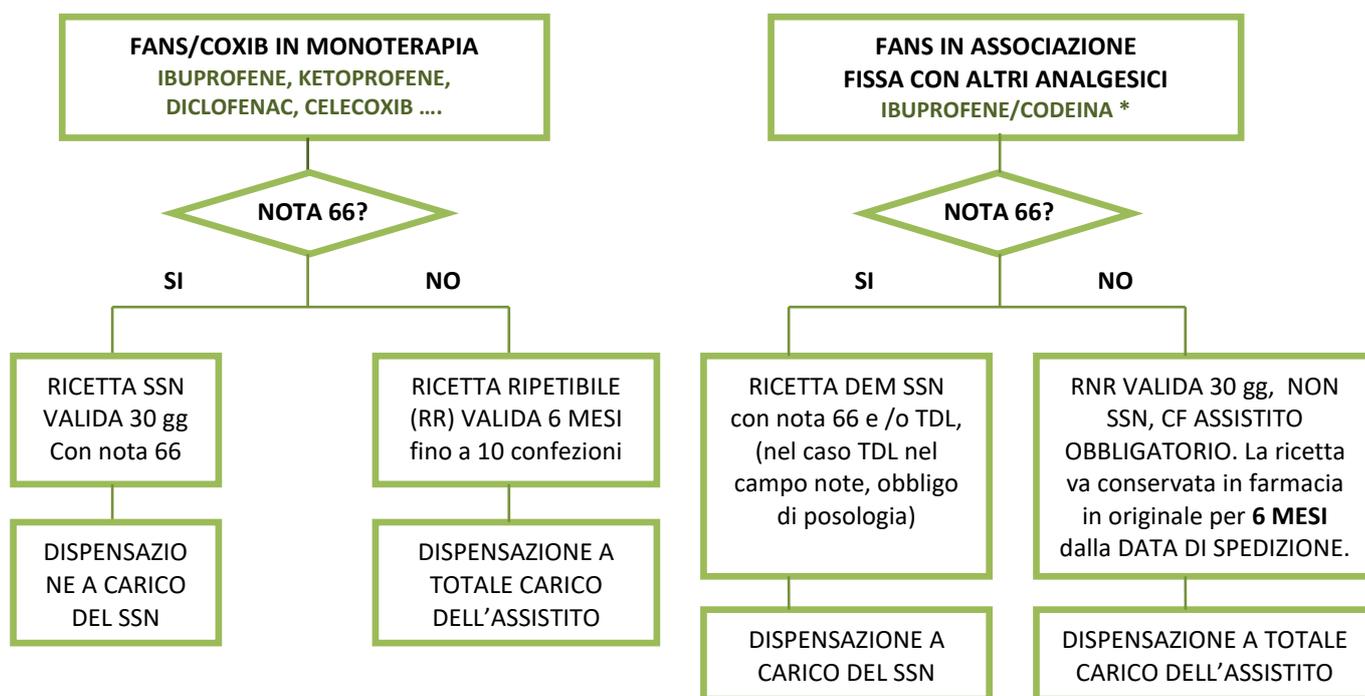
CONTROINDICAZIONI

FANS controindicati nei seguenti casi:	COXIB controindicati nei seguenti casi:
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ulcera peptica attiva o pregressa ✓ Asma ✓ Scopenso cardiaco grave 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Scopenso cardiaco grave ✓ Cardiopatia ischemica ✓ Patologie cerebrovascolari ✓ Patologie arteriose periferiche

Tab. 5 "FANS e COXIB da usare con cautela"– Tab.6 "FANS e COXIB controindicazioni"
 Nota AIFA 66 - Fonte: <https://www.aifa.gov.it/nota-66>

**FORMALISMI E REGIME DI DISPENSAZIONE
 FARMACI NOTA 66**

I seguenti diagrammi indicano i **formalismi da adottare** da parte dei medici per una corretta prescrizione dei prodotti medicinali contenuti principi attivi in Nota 66 a carico del SSN o a totale carico dell'assistito e da parte dei farmacisti per una corretta dispensazione di tali farmaci.



**Codeina 30 mg in Tab. dei medicinali SEZ D Allegato III-bis, va indicata posologia.
 Dispensare il numero di confezioni prescritte dal medico, nel rispetto di una terapia massima di 30 gg.*

... **RIEPILOGANDO: APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA FARMACI NOTA 66**

FANS IN MONOTERAPIA	
PRINCIPIO ATTIVO	RIMBORSABILITÀ – NOTA 66
ACECLOFENAC	Limitatamente alle seguenti indicazioni: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Artropatie su base connettivica; ➤ Osteartrosi in fase algica o infiammatoria ➤ Dolore neoplastico ➤ Attacco acuto di gotta
ACIDO TIAPROFENICO	
AMTOLMETINA GUACILE	
CELECOXIB	
CINNOXICAM	
DEXIBUPROFENE	
DICLOFENAC	
DICLOFENAC + MISOPROSTOLO	
ETORICOXIB	
FENTIAZAC	
FLURBIPROFENE	
FURPROFENE	
IBUPROFENE	
INDOMETACINA	
KETOPROFENE	
LORNOXICAM	
MELOXICAM	
NABUMETONE	
NAPROSSEN	
OXAPROZINA	
PIROXICAM	
PROGLUMETACINA	
SULINDAC	
TENOXICAM	
NIMESULIDE	Trattamento di breve durata del dolore acuto nell'ambito delle patologie sopra descritte

FANS IN ASSOCIAZIONE FISSA CON ALTRI ANALGESICI	
PRINCIPIO ATTIVO	RIMBORSABILITÀ – NOTA 66
IBUPROFENE/CODEINA	Trattamento di breve durata del dolore acuto di entità moderata nei soggetti in cui il sintomo non sia adeguatamente controllato con altri antidolorifici assunti singolarmente.

Tab. 7 - "Appropriatezza prescrittiva farmaci NOTA 66"
 Nota AIFA 66 - Fonte: <https://www.aifa.gov.it/nota-66>

DATI DI SPESA

Rapporto Nazionale anno 2021- L'uso dei farmaci in Italia

Negli ultimi sette anni il consumo dei FANS e antipiretici in Italia è progressivamente aumentato passando da 16,2 a 20,9 DDD/1000 abitanti/die registrando un aumento annuale medio del 4,3%, con un corrispondente ad un aumento del costo medio per DDD da 1,69 € a 1,95 €. La spesa pro capite 2021 è stata pari a 14,85 euro von un aumento quasi del 4,1% rispetto all'anno precedente, mentre i consumi rimangono pressoché stabili attestandosi a 20,9 DDD/1000 abitanti die (Figura 2).

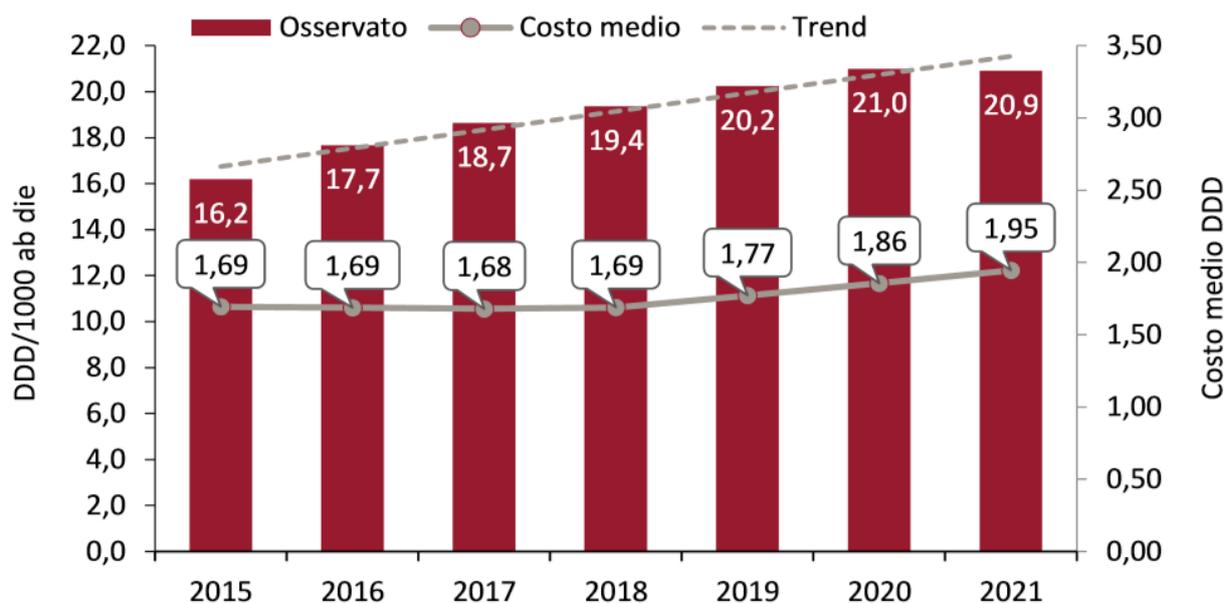


Fig. 2 – FANS e ANTIPIRETICI, andamento temporale 2015-2021 del consumo e del costo medio DDD
Fonte Dati: L'uso dei farmaci in Italia- Rapporto Nazionale anno 2021

Per questa categoria terapeutica è presente anche un elevato livello di acquisto privato: ciò limita la possibilità di effettuare un adeguato monitoraggio relativo all'appropriatezza prescrittiva dei farmaci a cui si correla anche una difficile valutazione della compliance dei soggetti utilizzatori e alla conseguente potenziale insorgenza di eventi avversi.

Circa 15 cittadini su 100 hanno ricevuto nel 2021 almeno una confezione di FANS con un'esposizione nella popolazione maggiore nelle donne rispetto agli uomini: 17,1 vs 12,7 e un **aumento della prevalenza all'aumentare dell'età**.

Nel 2020 si è osservato in Italia un importante aumento di utilizzo del paracetamolo (+16,9%) e dei FANS tradizionali (+10,2%), dovuto molto probabilmente alle raccomandazioni di utilizzo nella terapia sintomatica dei pazienti affetti da COVID-19 trattati a domicilio (febbre, dolori muscolari). Tale andamento si mantiene costante nel 2021 per i FANS tradizionali (+5%), mentre per il paracetamolo da solo o in associazione si registra una riduzione del 3,4%.

**SPESA E CONSUMI: IL CONTESTO ASL FROSINONE
 ANNI 2022 VS 2021**

Se si confrontano i dati relativi alla spesa netta SSN ed ai consumi per gli anni 2021 e 2022, si evidenzia come alcune classi terapeutiche abbiano subito un **notevole incremento** nel periodo considerato. In particolare, oltre agli Antimicrobici generali (ATC J, che costituiscono la classe terapeutica con maggior incremento nel 2022 pari al 15,50% sulla spesa e al 22,73% sui consumi rispetto all'anno precedente- vedasi *Farmainforma Aprile 2023*), un'altra classe in notevole aumento di spesa e consumi è rappresentata dai **Farmaci del Sistema Muscolo Scheletrico (ATC M)** come mostrato nella seguente tabella (Tabella 8):

SPESA NETTA SSN e DDD ATC 1° LIVELLO-ANNI 2022/2021		
ATC I LIVELLO	Var. % 2022 vs 2021	
	DDD	SPESA NETTA SSN
Apparato gastrointestinale e metabolismo (ATC A)	1,87%	-2,94%
Sangue ed organi emopoietici (ATC B)	2,42%	-3,38%
Sistema cardiovascolare (ATC C)	-1,01%	0,19%
Dermatologici (ATC D)	-2,04%	-1,45%
Sistema genito-urinario ed ormoni (ATC G)	0,07%	0,61%
Preparati ormonali sistemici, esclusi ormoni sessuali e insuline (ATC H)	3,42%	-2,27%
Antimicrobici generali (ATC J)	22,73%	15,50%
Farmaci antineoplastici ed immunomodulatori (ATC L)	-0,52%	0,70%
Sistema muscolo-scheletrico (ATC M)	3,26%	2,66%
Sistema nervoso (ATC N)	1,20%	-0,68%
Farmaci antiparassitari- insetticidi e repellenti (ATC P)	4,63%	5,53%
Sistema respiratori (ATC R)	-0,79%	-7,36%
Organi di senso (ATC S)	-1,62%	-3,80%
Vari (ATC V)	-27,05%	-15,09%
ASL FROSINONE	0,97%	-0,54%

Tab. 8 - "Spesa netta SSN e DDD ATC 1° Livello- ANNI 2022 vs 2021"

Fonte Dati: Hyqvia (estratti in data 05/2023)

CONSUMI (DDD/1000 AB/DIE) E SPESA CONVENZIONATA ASL FROSINONE VS REGIONE LAZIO ANNO 2022 VS 2021 A CARICO DEL SSN (NOTA 66).

A seguito di monitoraggio delle prescrizioni farmaceutiche nell'ambito di una strategia di contenimento e razionalizzazione della spesa farmaceutica e l'appropriato utilizzo dei farmaci, sono stati elaborati i dati di utilizzo (espressi in DDD* per 1000 abitanti residenti) e di spesa netta SSN dei farmaci in NOTA 66. Dalle analisi dei dati elaborati relativi al confronto del contesto aziendale (ASL Frosinone) rispetto al contesto regionale (Regione Lazio), si evidenzia un consistente aumento delle prescrizioni dei farmaci in NOTA 66 nell'anno 2022 verso l'anno 2021 sia nei consumi che nella spesa netta (Tab.9):

DDD e SPESA NETTA FARMACI NOTA 66 CONFRONTO REGIONE LAZIO, ASL FROSINONE - ANNI 2022/2021						
	REGIONE LAZIO			ASL FROSINONE		
FARMACI NOTA 66 (TOTALE)	2021	2022	Δ% 2022 vs 2021	2021	2022	Δ% 2022 vs 2021
DDD*1000 ABITANTI RES.	7.315,31	8.036,71	10%	8357,67	8915,72	6,68%
SPESA NETTA*1000 ABITANTI RES.	1.783,79 €	1.963,67 €	10%	2.069,82 €	2.216,51 €	7%

Tab. 9 – “DDD e SPESA NETTA FARMACI NOTA 66”

Fonte Dati: Hyqvia (estratti in data 05/2023)

*DDD= Defined Daily Dose è l'unità di misura standard della prescrizione farmaceutica, definita dall'OMS come la “la dose media di un farmaco assunta giornalmente da un paziente adulto, con riferimento all'indicazione terapeutica principale del farmaco stesso”. La DDD quindi rappresenta la dose di mantenimento della terapia e non la dose iniziale.

In particolare, l'analisi delle prescrizioni SSN dei farmaci in NOTA 66 per molecola ha evidenziato che tra i principi attivi maggiormente prescritti a carico del SSN, il **DICLOFENAC** risulta essere il primo per DDD nell'anno 2022 sia a livello aziendale (DDD*1000ab.res = 1.739,63) che nel contesto regionale (DDD*1000 abitanti residenti = 1.513,74).

Il principio attivo che invece ha subito un **maggior incremento di utilizzo** nell'anno 2022 verso il 2021 risulta essere l'**IBUPROFENE** che nella ASL di Frosinone raggiunge un variazione nell'anno 2022 (vs 2021) pari al **51,15%**, comunque al di sotto dell'incremento registrato a livello regionale (76,1%) come evidenziato nella tabella sottostante (Tab.10):

DDD *1.000 ABITANTI RESIDENTI FARMACI NOTA 66 CONFRONTO REGIONE LAZIO, ASL FROSINONE - ANNI 2021/2022						
	REGIONE LAZIO			ASL FROSINONE		
PRINCIPIO ATTIVO (ATC)	2021	2022	Δ% 2022 vs 2021	2021	2022	Δ% 2022 vs 2021
DICLOFENAC (M01AB05)	1.379,97	1.513,74	9,7%	1.596,81	1.739,63	8,94%
ETORICOXIB (M01AH05)	1.446,15	1.479,46	2,3%	1.354,43	1.380,16	1,90%
KETOPROFENE (M01AE03)	1.421,16	1.444,66	1,7%	1.359,99	1.357,64	-0,17%
IBUPROFENE (M01AE01)	762,97	1.343,61	76,1%	1.011,24	1.528,48	51,15%
NIMESULIDE (M01AX17)	1.084,69	1.081,45	-0,3%	1.281,35	1.257,49	-1,86%
ALTRI*	4.714,97	5.349,18	13,5%	1.345,59	1.280,92	-4,81%

Tab. 10 – “DDD*1.000 Abitanti residenti FARMACI NOTA 66”

Fonte Dati: Hyqvia (estratti in data 05/2023)

*Altri: diclofenac- associazioni; indometacina; tenoxicam; flurbiprofene; codeina e ibuprofene; nabumetone; acido tiaprofenico; proglumetacina.

Tra i principi attivi in NOTA 66 a maggior spesa, l'**ETORICOXIB** risulta essere il più alto spendente con una **spesa netta annua** (2022) per la ASL di Frosinone di **233.157,0 €** (pari a 492,45 € per 1000 abitanti residenti) seguito dal **DICLOFENAC** con spesa netta annua pari a **226.118 €** (pari a 477,48€ per 1000 abitanti residenti). La spesa netta per l'anno 2022 (ASL FR) relativa all'**IBUPROFENE** è di **168.508,6 €** (spesa netta*1000Ab residenti pari a 355,90 €) con una variazione % rispetto all'anno precedente pari al 51% (Tab.11):

SPESA NETTA*1000 ABITANTI RESIDENTI FARMACI NOTA 66 CONFRONTO REGIONE LAZIO, ASL FROSINONE - ANNI 2021/2022						
PRINCIPIO ATTIVO (ATC)	REGIONE LAZIO			ASL FROSINONE		
	2021	2022	Δ% 2022 vs 2021	2021	2022	Δ% 2022 vs 2021
ETORICOXIB (M01AH05)	503,01 €	514,67 €	2%	483,74 €	492,45 €	2%
DICLOFENAC (M01AB05)	355,03 €	409,91 €	15%	414,17 €	477,58 €	15%
IBUPROFENE (M01AE01)	178,43 €	311,51 €	75%	236,00 €	355,90 €	51%
KETOPROFENE (M01AE03)	246,52 €	245,78 €	0%	236,64 €	230,51 €	-3%
NIMESULIDE (M01AX17)	157,92 €	157,30 €	0%	188,76 €	185,0 €	-2%
ALTRI*	342,87 €	324,50 €	-5%	510,51 €	475,07 €	-7%

Tab. 11 – “Spesa Netta per 1.000 Abitanti residenti FARMACI NOTA 66”

Fonte Dati: Hyqvia (estratti in data 05/2023)

*Altri: diclofenac- associazioni; indometacina; tenoxicam; flurbiprofene; codeina e ibuprofene; nabumetone; acido tiaprofenico; proglumetacina.

IBUPROFENE: APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA E SPESA FARMACEUTICA

Tra i FANS una delle molecole maggiormente utilizzate è l'IBUPROFENE che, a seconda del dosaggio, presenta molteplici indicazioni terapeutiche come mostrato nella seguente tabella (Tab. 12):

IBUPROFENE	Indicazione	Regime di dispensazione
200 mg	Adulti e bambini di età superiore a 6 anni per: Trattamento sintomatico di cefalee, emicrania, dolore dentale, mal di schiena, dismenorrea, dolore muscolare,nevralgia,condizioni artritiche non gravi, dolore reumatico, raffreddori accompagnati da febbre e influenza	CLASSE C
400 mg	Adulti e adolescenti con peso corporeo a partire dai 40 Kg (di età maggiore o uguale a 12 anni) nel Trattamento sintomatico a breve termine di: ✓ dolore da lieve a moderato (compresa cefalea emicranica e dismenorrea primaria) ✓ febbre	CLASSE A SSN (NOTA 66) oppure RR 6 MESI (10 volte) CLASSE C
600 mg	Come antireumatico in: osteoartrosi in tutte le sue localizzazioni, periartrite scapolo-omerale, lombalgie, radicolonevriti, fibrositi, tenosinoviti, miositi, traumatologia sportiva, artrite reumatoide, morbo di Still. Come analgesico in forme dolorose di diversa eziologia.	CLASSE A SSN (NOTA 66) oppure RR 6 MESI (10 volte) CLASSE C
800 mg	Come antireumatico in: osteoartrosi in tutte le sue localizzazioni, periartrite scapolo-omerale, lombalgie, radicolonevriti, fibrositi, tenosinoviti, miositi, traumatologia sportiva, artrite reumatoide, morbo di Still. Come analgesico nel trattamento sintomatico dei dolori di varia origine e natura.	CLASSE A SSN (NOTA 66) oppure RR 6 MESI (10 volte) CLASSE C

Tab. 12– “Indicazioni e Regime di Dispensazione IBUPROFENE”

Fonte Dati: RCP ibuprofene

L'ibuprofene al dosaggio di 600 mg è indicato nel trattamento sintomatico del dolore e infiammazione nelle malattie artritiche (ad esempio artrite reumatoide), condizioni artritiche degenerative (osteoartrite). Considerando l'epidemiologia di alcune condizioni cliniche come l'artrite e l'osteoartrosi l'ibuprofene 600 mg, il consumo dovrebbe aumentare con l'età fino a raggiungere un valore massimo nella fascia di età compresa tra i 75 e gli 84 anni. Andando ad analizzare la distribuzione per fascia di età relativa ai consumi SSN nell'anno 2022 nella ASL di Frosinone, si evince tuttavia che la popolazione maggiormente trattata è caratterizzata da assistiti con età compresa tra i 45 e i 64 anni come mostrato nella figura sottostante. Tale situazione potrebbe evidenziarsi come uso non appropriato (a carico SSN) del farmaco in esame.

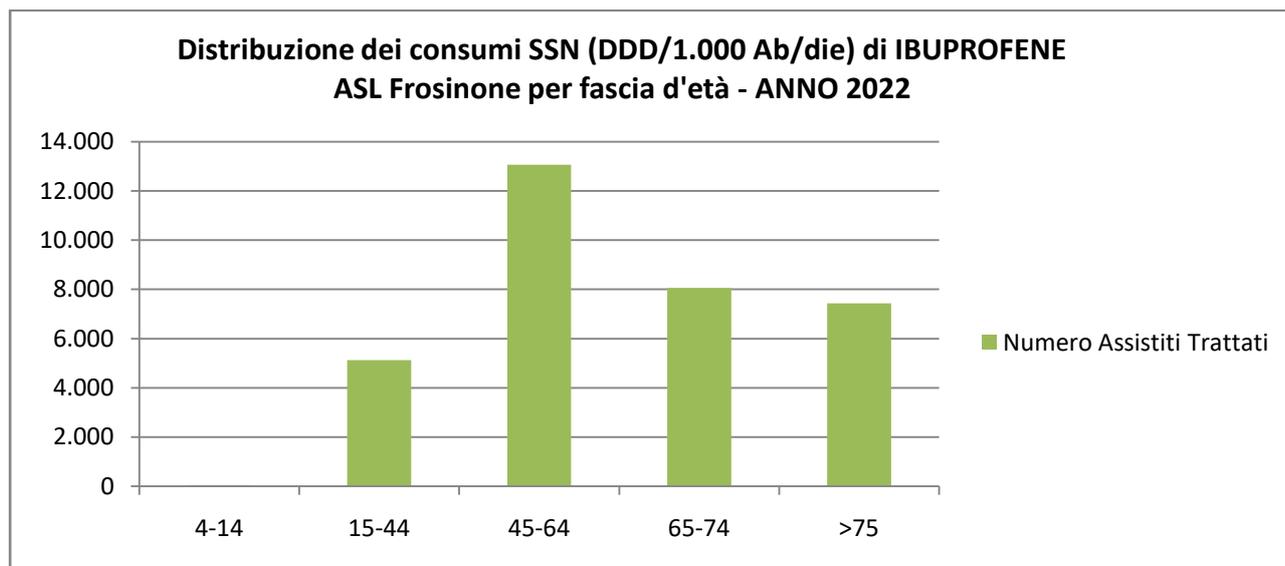


Fig. 3- Distribuzione dei consumi SSN di IBUPROFENE – ASL Frosinone 2022 Fonte: DWH Dati elaborati in data 17/05/2023

Dal confronto con i dati epidemiologici, la prevalenza d'uso in pazienti con **età media di 50 anni** farebbe ipotizzare che il farmaco in oggetto sia stato prescritto per indicazioni non rimborsabili dal SSN (dolore episodico acuto? sintomi riconducibili all'infezione da COVID-19?). Inoltre andando ad analizzare l'andamento temporale dei consumi di Ibuprofene 600 mg a carico del SSN (Regione Lazio vs ASL FR) si osserva un picco dei DDD/1000 Abitanti residenti nel mese di **Luglio 2022**, dato alquanto anomalo in considerazione del fatto che i sintomi correlabili alle patologie reumatiche solitamente si acquiscono nelle stagioni più fredde (autunno/inverno).

**Andamento temporale dei consumi SSN (DDD/1000 Ab/die) di IBUPROFENE
ASL Frosinone vs Regione Lazio - ANNI 2021/2022**

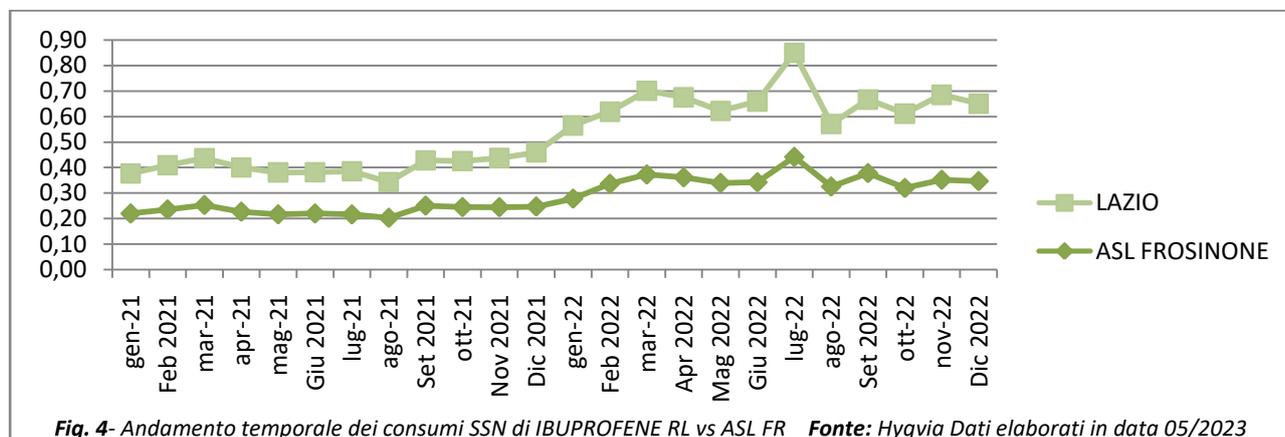


Fig. 4- Andamento temporale dei consumi SSN di IBUPROFENE RL vs ASL FR Fonte: Hyqvia Dati elaborati in data 05/2023

Nella figura sottostante (Fig.5) è illustrato il confronto relativo all'andamento temporale dei CONSUMI SSN (DDD/1.000 Ab. Res.) per la ASL Frosinone nell'anno 2022 rispetto all'analogo periodo dell'anno 2021.

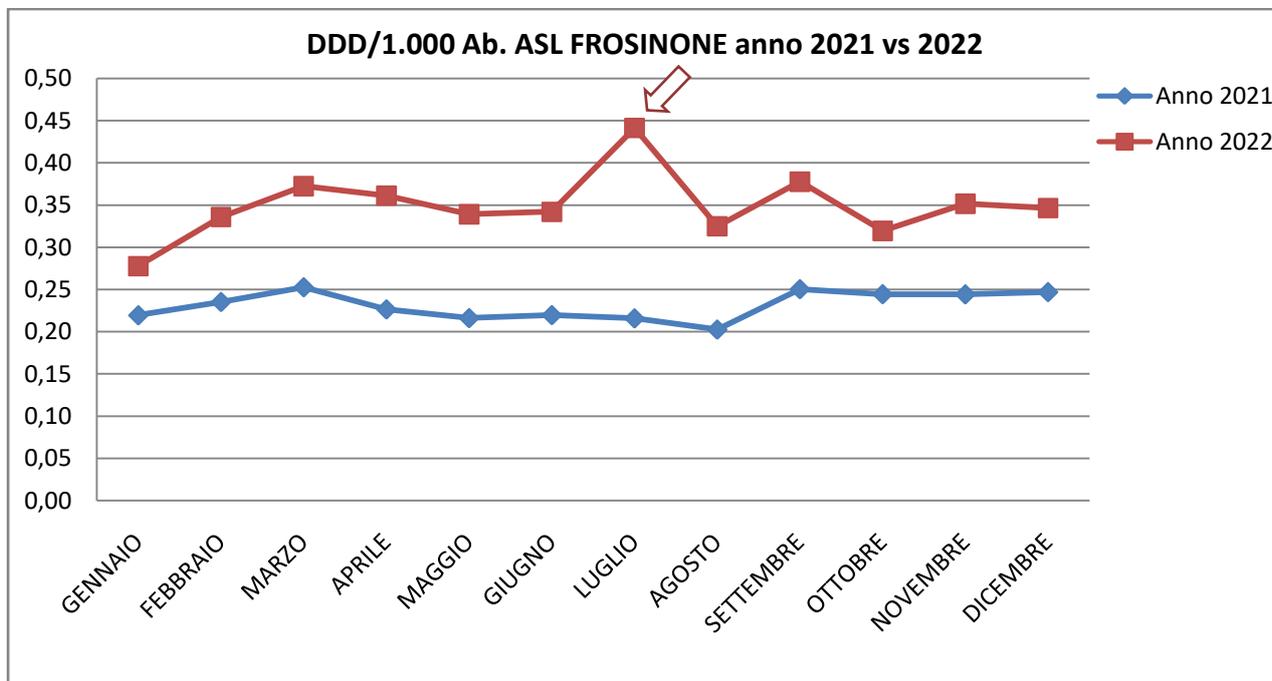


Fig. 5- Andamento temporale dei consumi SSN di IBUPROFENE ASL FR 2021 vs 2022 Fonte: Hyqvia Dati elaborati in data 05/2023

Dal confronto con i dati epidemiologici pubblicati sul sito regionale www.deplazio.it è possibile osservare come l'esponentiale aumento dei consumi SSN (DDD/1000 Abitanti/die) dell'ibuprofene (in NOTA 66) registrato nella ASL di Frosinone nel mese di Luglio 2022 è sovrapponibile alla curva relativa al tasso di incidenza covid-19 standardizzati (per 10.000) nella ASL di Frosinone.

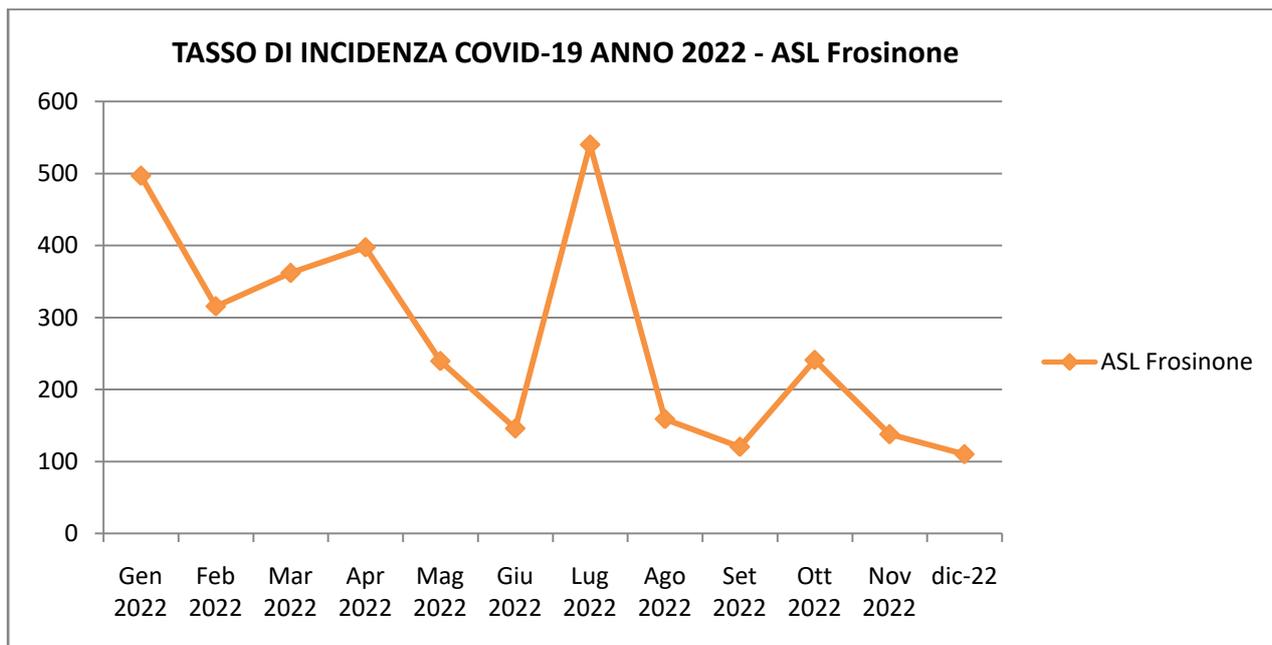


Fig. 6- Tasso di incidenza COVID-19 ANNO 2022 ASL Frosinone Fonte: www.deplazio.it

Secondo le principali raccomandazioni i FANS tradizionali rappresentano la prima scelta per il trattamento antipiretico e antinfiammatorio nella terapia sintomatica dei pazienti con COVID-19 a livello domiciliare in caso di febbre o dolori muscolari. La rimborsabilità SSN di tali farmaci è prevista tuttavia esclusivamente nel rispetto delle indicazioni della NOTA AIFA 66. Si sottolinea che ad eccezione delle indicazioni della NOTA 66 (Vedasi Tab.7), tutte le altre indicazioni autorizzate in scheda tecnica per il principio attivo in argomento non sono rimborsate dal SSN e pertanto l'erogazione è da considerarsi a totale carico del paziente (Fascia C).

Per l'ibuprofene (tutte le specialità medicinali compresi OTC) è presente un alto livello di acquisto privato (Fig. 7), ciò limita la possibilità di effettuare un adeguato monitoraggio relativo all'appropriatezza prescrittiva dei farmaci a cui si correla anche una difficile valutazione della compliance dei soggetti utilizzatori e alla conseguente potenziale insorgenza di eventi avversi. Per tale motivo verranno sviluppate analisi ad hoc sull'impatto dell'acquisto privato di ibuprofene da parte dei cittadini.

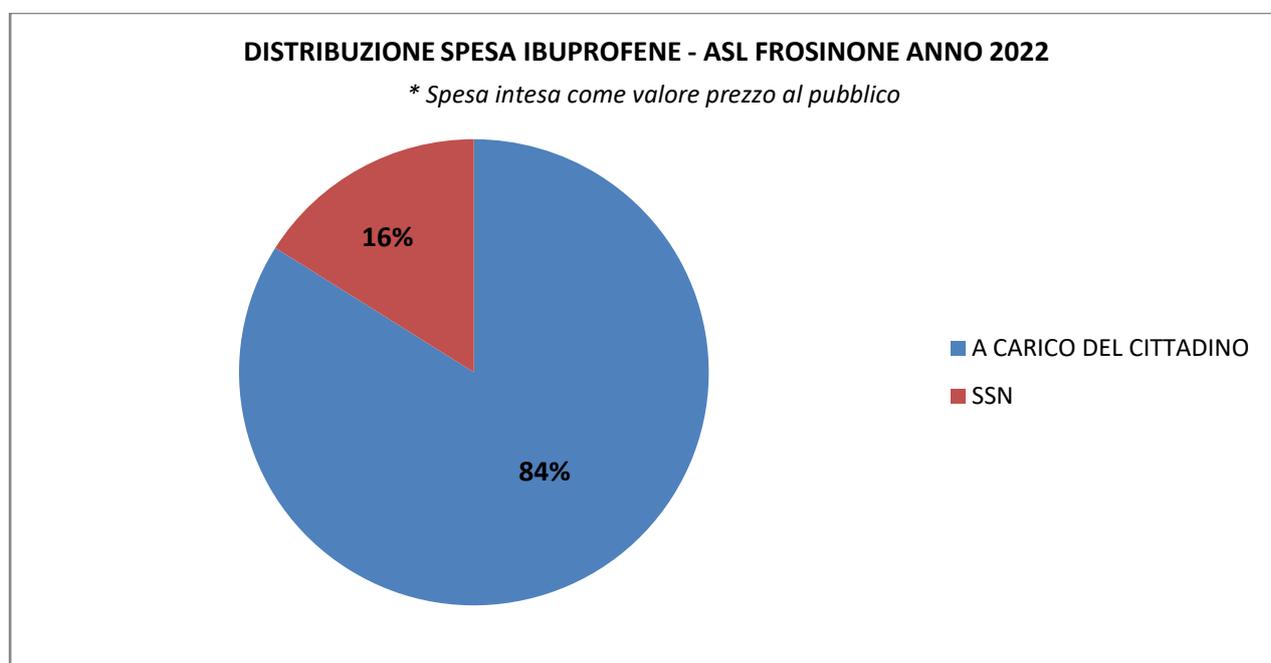


Fig. 7- Distribuzione spesa ibuprofene- ASL Frosinone anno 2022 **Fonte:** Hyqvia dati elaborati in data 05/2023

In conclusione si ricorda che nella scelta terapeutica andrebbe tenuto conto sia del profilo complessivo beneficio/rischio del farmaco che delle caratteristiche delle popolazioni che potrebbero presentare controindicazioni o fattori di rischio predisponenti l'insorgenza di effetti collaterali.

La UOC Farmacia della ASL di Frosinone promuove l'appropriatezza delle prescrizioni e dei consumi farmaceutici, mediante attività di monitoraggio, formazione/informazione attraverso invio di report e materiale informativo ai medici, nonché audit con medici, specialisti e altri operatori sanitari. L'obiettivo di tali attività consiste nel rendere il più possibile omogenei i comportamenti prescrittivi, sia in ambito ospedaliero sia in ambito territoriale, secondo le indicazioni terapeutiche autorizzate dall'AIFA e secondo le direttive regionali.

Riferimenti

1. Brufen Analgesico - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
2. Nota AIFA 66 <https://www.aifa.gov.it/nota-66>
3. Jake Irvine, Afrina Afrose & Nazrul Islam (2017), Drug Development and Industrial Pharmacy, DOI: 10.1080/03639045.2017.1391838
4. Río J, Nos C, Bonaventura I, et al., Neurology. 2004 Aug 10;63(3):525-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000133206.44931.25.
5. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, et al., Cochrane Database Syst Rev. 2016 Feb 10;2(2):CD012087. doi: 10.1002/14651858.CD012087.
6. Nie W, Xu P, Hao C, Chen Y, Yin Y, Wang L. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 May;99(19):e19881. doi: 10.1097/MD.00000000000019881. PMID: 32384431; PMCID: PMC7220209
7. Fallom M, Dierberger K, Leng M, Hall PS, Allende S, Sabar R, Verasteugi E, Gordon D, Grant L, Lee R, McWilliams K, Murray GD, Norris L, Reid C, Sande TA, Caraceni A, Kaasa S, Laird BJA. An international open-label randomised trial comparing a two-step approach versus the standard three-step approach of the WHO analgesic ladder in patients with cancer. *Ann Oncol*. 2022 Aug 30 [Epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.annonc.2022.08.083. PMID: 36055465
8. Abraham NS, et al. National mortality following upper gastrointestinal or cardiovascular events in older veterans with recent nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 97-106.
9. Abraham NS, et al. Effectiveness of national provider prescription of PPI gastroprotection among elderly NSAID users. *Am Gastroenterol* 2008; 103: 323-32.
10. American Society of Anesthesiologists (ASA). Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. *Anesthesiology* 2012; 116: 248-73.
11. Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ* 2017; 357: j1909.
12. Beales ILP. Time to reappraise the therapeutic place of celecoxib. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018 May;9(5):107-110.
13. Chan FKL, Ching JYL, Tse YK, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardi thrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet* 2017; 389: 2375-2382
14. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, et al. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain*. 2016 Feb;17(2):131-57.
15. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-779.
16. Derry S, Karlin SM, Moore RA. Single dose oral ibuprofen plus codeine for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Feb 5;(2):CD010107. doi: 10.1002/14651858.CD010107.pub3. Review. PubMed PMID: 25927097
17. Elvir-Lazo OL, White PF. Postoperative pain management after ambulatory surgery: role of multimodal analgesia. *Anesthesiol Clin*. 2010 Jun;28(2):217-24.
18. European Medicines Agency concludes review of systemic nimesulide-containing medicines. available at: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/public_health_alerts/2011/06/human_pha_detail_000030.jsp&mid=WCOB01ac058001d126
19. FitzGerald GA. Imprecision: Limitations to Interpretation of a Large Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2017 Jan 10;135(2):113-115.
20. Frampton JE, et al. Celecoxib: a review of its use in the management of arthritis and acute pain. *Drugs* 2007; 67: 2433-72.
21. Grosser T, Ricciotti E, FitzGerald GA. The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Trends Pharmacol Sci*. 2017 Aug;38(8):733-748.
22. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2017 Feb;42(1):27-38.
23. Hartrick CT. Multimodal postoperative pain management. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61(suppl 1): S4-10
24. Juni P, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib; cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-9.
25. Juby AG, et al. Utility of published guidelines on the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the elderly. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1191-4.
26. Kearney PM, et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of artherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-8.
27. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-1056.

28. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. Am J Surg 2002; 183: 630-41.
29. Layton D, et al. Prescriber adoption of newly approved selective COX-2 inhibitors. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008; 17: 1168-74.
30. Layton D, et al. Evaluation of risk profiles for gastrointestinal and cardiovascular adverse effects in nonselective NSAID and COX-2 inhibitor users: a cohort study using pharmacy dispensing data in The Netherlands. Drug Saf 2008; 31: 143-58.
31. MacDonald TM, Hawkey CJ, Ford I. Randomized trial of switching from prescribed non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs to prescribed celecoxib: the Standard care vs. Celecoxib Outcome Trial (SCOT). Eur Heart J. 2017 Jun 14; 38(23): 1843-1850.
32. Marnett LJ. The COXIB experience: a look in the rearview mirror. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2009; 49: 265-90.
33. McGettigan P, et al. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase-2. JAMA 2006; 296: (doi 10.1001/Jama.296.13.jrv 60015).
34. Mukherjee D. Traditional NSAIDs and coxibs: is one better than the other? Eur Heart J. 2017 Jun 14;38(23):1851-1852.
35. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. for the PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. The New England Journal of Medicine 2016 Dec 29;375(26):2519-29.
36. Pepine CJ, Gurbel PA. Cardiovascular safety of NSAIDs: Additional insights after PRECISION and point of view. Clin Cardiol. 2017 Dec;40(12):1352-1356.
37. Savarese JJ, Tabler NG Jr. Multimodal analgesia as an alternative to the risks of opioid monotherapy in surgical pain management. J Healthc Risk Manag. 2017 Jul;37(1):24-30.
38. Scheiman JM, et al. Summing the risk of NSAID therapy. Lancet 2007; 12; 369: 1580-1.
39. Schjerning Olsen AM et al. Duration of Treatment With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Impact on Risk of Death and Recurrent Myocardial Infarction in Patients With Prior Myocardial Infarction. A Nationwide Cohort Study. Circulation Journal of the American Heart Association 2011.
40. Schmidt M et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation or flutter: population based case-control study. BMJ 2011;343:d3450
41. Solomon DH, Husni ME, Wolski KE, et al; PRECISION Trial Investigators. Differences in Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients With Osteoarthritis and Patients With Rheumatoid Arthritis: A Randomized Clinical Trial. Arthritis Rheumatol. 2018 Apr;70(4):537-546.
42. Tsuruoka N, Iwakiri R, Hara M, et al. NSAIDs are a significant risk factor for colonic diverticular hemorrhage in elder patients: evaluation by a case-control study. J Gastroenterol Hepatol 2011.
43. Varrassi G, Hanna M, Macheras G, Montero A, Montes Perez A, Meissner W, Perrot S, Scarpignato C. Multimodal analgesia in moderate-to-severe pain: a role for a new fixed combination of dexketoprofen and tramadol. Curr Med Res Opin. 2017 Jun;33(6):1165-1173.
44. Yeomans ND, Graham DY, Husni ME, et al; PRECISION investigators. Randomised clinical trial: gastrointestinal events in arthritis patients treated with celecoxib, ibuprofen or naproxen in the PRECISION trial. Aliment Pharmacol Ther. 2018 Jun;47(11):1453-1463.
45. Zhang JJ, et al. Adverse effects of cyclooxygenase 2 inhibitors on renal and arrhythmia events: a class-wide meta-analysis. JAMA 2006; 296: (doi: 10.1001/jama.296.13.jrv 60015).

Gentile Dottore,

si coglie l'occasione per ricordare l'importanza e l'obbligo della segnalazione delle sospette reazioni avverse ai farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto rischio/beneficio favorevole nelle reali condizioni di impiego e delle informazioni fornite, al fine di tutelare al salute pubblica

RIFERIMENTI UTILI PER L'INVIO DI SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE

Sul Portale Intranet aziendale <http://192.168.0.25> e sul sito Internet <http://www.asl.fr.it/>

alla sezione farmacovigilanza è disponibile la

SCHEDA UNICA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA

per Operatori Sanitari.

Una volta compilata, la scheda potrà essere inviata a mezzo posta elettronica ai seguenti indirizzi mail:

farmacovigilanza@aslfrosinone.it

uocfarmacia@aslfrosinone.it

UOC Farmacia Azienda ASL Frosinone via A. Fabi 03100 Frosinone

Tel. 0775/8822303

Si ricorda, inoltre, che è possibile effettuare la segnalazione direttamente on line sul sito <https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/> sia per gli operatori sanitari che per i cittadini.

SITI CONSIGLIATI: <http://www.asl.fr.it/farmacovigilanza> - <http://192.168.0.25/farmacovigilanza>

Il presente documento è consultabile sul portale Intranet aziendale alla sezione Farmainforma e sul sito www.asl.fr.it/farmainforma-news

U.O.C. FARMACIA AZIENDA ASL FROSINONE

via A. Fabi 03100 Frosinone

Tel. 0775/8822306

uocfarmacia@aslfrosinone.it

DIRETTORE: *Dr. Fulvio Ferrante*

GRUPPO di LAVORO: *Dr.ssa Marta Limodio (collaboratrice Farmacovigilanza); Dr.ssa Sabrina Crescenzi; Dr.ssa Alessandra Iadecola*