

- ing-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 49: 290-297.
- McDonald WI, et al.: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 50:121-7.
  - Filippini G, Munari L, Incurvaia B, et al. Interferons in relapsing remitting multiple sclerosis: a systematic review. *Lancet* 2003; 361: 545-552.
  - Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, et al: Glatiramer acetate treatment in relapsing-remitting MS: quantitative MR assessment. *Neurology* 2000; 54: 813-7.
  - Hafler, D.A. Multiple sclerosis. *J. Clin. Invest* 2004; 113: 788-94.
  - Miller DH, Molyneux PD, Barker GJ, et al: Effect of interferon-beta 1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Neurol* 1999; 46: 850-9.
  - PRISMS Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. PRISMS-4: Long-term efficacy of interferon-beta-1a in relapsing MS. *Neurology* 2001; 305: 212-6.
  - Steinman, L. Immune therapy for autoimmune disease. *Science* 2004; 305: 212-6.
  - Kappos L et al.; BENEFIT Study Group. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year placebo follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet*. 2007 Aug; 370: 389-97.
  - Polman CH, et al.. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 Dec; 58: 840-6.

## NOTA 66 - La prescrizione dei farmaci antiinfiammatori non steroidei a carico del SSN è limitata alle seguenti condizioni patologiche:

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

### Principio attivo: ACECLOFENAC

#### Dose/specialità:

- 100 mg 40 cpr: Airtal, Kafenac
- 100 mg 40 cpr riv: Gladio
- 100 mg 30 buste: Airtal, Gladio, Kafenac

### Principio attivo: ACIDO MEFENAMICO

#### Dose/specialità:

- 250 mg 30 cps: Lysalگو

### Principio attivo: ACIDO TIAPROFENICO

#### Dose/specialità:

- 300 mg 30 cpr: Surgamyl
- 300 mg 30 buste: Surgamyl

### Principio attivo: AMTOLMETINA GUACILE

#### Dose/specialità:

- 600 mg 30 cpr: Artricol
- 600 mg 30 cpr riv: Artromed, Eufans
- 600 mg 30 buste: Artromed, Eufans
- 600 mg 30 buste os grat: Artricol

### Principio attivo: CELECOXIB

#### Dose/specialità:

- 200 mg 20 cps: Celebrex

### Principio attivo: CINNOXICAM

#### Dose/specialità:

- 30 mg 20 cpr: Sinartrol

### Principio attivo: DEXIBUPROFENE

#### Dose/specialità:

- 300 mg 30 cpr: Seractil
- 400 mg 30 cpr riv: Seractil
- 400 mg 30 buste: Seractil

### Principio attivo: DICLOFENAC

#### Dose/specialità:

- 50 mg 30 cpr riv: Voltfast
- 50 mg 30 cpr ril mod: Diclofenac Angenerico
- 50 mg 30 cpr gastrores: Diclofenac Eg, Diclofenac Hexal, Diclofenac Ratiopharm, Dicloream, Voltaren
- 50 mg 30 buste: Voltfast
- 75 mg 20 cps: Deflamat
- 75 mg 20 cps ril mod: Dealgic
- 75 mg 30 cpr ril mod: Diclofenac Doc, Voltaren
- 100 mg 20 cpr: Dicloream
- 100 mg 20 cpr ril mod: Diclofenac, Fenadol, Fender
- 100 mg 20 cps: Deflamat
- 100 mg 20 cps ril mod: Dealgic
- 100 mg 21 cpr ril mod: Diclofenac Alter, Diclofenac Doc, Diclofenac Eg, Diclofenac Merck Generics, Diclofenac Sandoz, Voltaren
- 100 mg 21 cps ril mod: Diclofenac Hexal, Flogofenac Retard
- 150 mg 20 cps ril mod: Dicloream

**Principio attivo: DICLOFENAC/MISOPROSTOLO****Dose/specialità:**

- **50 mg + 200 mcg 30 cpr:** Artrotec, Misofenac
- **75 mg + 200 mcg 30 cpr:** Artrotec, Misofenac

**Principio attivo: ETORICOXIB****Dose/specialità:**

- **60 mg 20 cpr riv:** Algix, Arcoxia, Tauxib
- **90 mg 20 cpr riv:** Algix, Arcoxia, Tauxib
- **120 mg 5 cpr riv:** Algix, Arcoxia, Tauxib

**Principio attivo: FLURBIPROFENE****Dose/specialità:**

- **100 mg 30 cpr riv:** Froben
- **200 mg 20 cps ril mod:** Froben
- **5 mg/ml scir 160 ml:** Froben

**Principio attivo: IBUPROFENE****Dose/specialità:**

- **400 mg 30 cpr riv:** Brufen
- **600 mg 30 cpr riv:** Brufen
- 600 mg 30 buste:** Brufen, Spidifen

**Principio attivo: IBUPROFENE SALE DI LISINA****Dose/specialità:**

- **500 mg 30 cpr:** Arfen

**Principio attivo: INDOMETACINA****Dose/specialità:**

- **25 mg 25 cps:** Indoxen
- **50 mg 20 cps:** Metacen
- 50 mg 25 cps:** Indoxen

**Principio attivo: KETOPROFENE****Dose/specialità:**

- **50 mg 30 cps:** Flexen, Ibifen, Ketoprofene Eg, Keto-select, Orudis
- 50 mg 30 buste:** Ibifen
- **100 mg 30 cps:** Ibifen
- **200 mg 30 cpr ril mod:** Ibifen
- 200 mg 28 cps ril mod:** Alket, Dolgosin, Euketos, Ketoprol, Ketoprofene Eg
- 200 mg 30 cps ril mod:** Flexen, Ketoprofene Doc, Ketoprofene Sandoz, Orudis, Steofen
- **320 mg 20 cps:** Artrosilene

**Principio attivo: KETOPROFENE SALE DI LISINA****Dose/specialità:**

- **80 mg 30 buste os grat:** Oki

**Principio attivo: LORNOXICAM****Dose/specialità:**

- **8 mg 30 cpr riv div:** Noxon, Taigalor

**Principio attivo: MELOXICAM****Dose/specialità:**

- **7,5 mg 30 cpr:** Meloxicam Merck Generics, Meloxicam Ranbaxy, Meloxicam Teva, Mobic
- **15 mg 30 cpr:** Gixal, Meloxicam Eg, Meloxicam Hexal, Meloxicam Merck Generics, Meloxicam Ranbaxy, Meloxicam Teva, Meloxicam Winthrop
- 15 mg 30 cpr div:** Leutrol, Mobic

**Principio attivo: NABUMETONE****Dose/specialità:**

- **1 g 30 cpr riv:** Artaxan, Nabuser, Relifex
- 1 g 30 buste:** Artaxan, Nabuser

**Principio attivo: NAPROSSENE****Dose/specialità:**

- **500 mg 30 cpr:** Algonapril, Floginax, Naproxene Pliva, Prexan
- 500 mg 30 cpr gastrores:** Naprosyn
- 500 mg 20 buste:** Naprius
- 500 mg 30 buste:** Naprosyn, Prexan
- **550 mg 30 cpr riv:** Naproxene Doc, Synflex Forte
- 550 mg 30 cps:** Naproxene Dorom
- 550 mg 30 buste:** Synflex Forte
- **750 mg 20 cpr ril mod:** Laser R, Naprosyn

**Principio attivo: NIMESULIDE****Dose/specialità:**

- **100 mg 30 cpr:** Algimesil, Areuma, Aulin, Fansulide, Ledoren, Mesulid, Nimesulene, Nimesulide Actavis, Nimesulide Almus, Nimesulide Doc, Nimesulide Eg, Nimesulide Hexal, Nimesulide Merck Generics, Nimesulide Mipharm, Nimesulide Pensa, Nimesulide Pliva, Nimesulide Ratiopharm, Nimesulide Teva, Remov, Solving, Sulidamor, Sulide
- 100 mg 30 cpr orodispers:** Domes, Oronime, Pantames
- 100 mg 30 cps:** Nimesulide Sandoz
- 100 mg 30 buste os grat:** Algimesil, Algolider, Areuma, Aulin, Delfos, Dimesul, Domes, Efridol, Flolid, Isodol, Ledoren, Mesulid, Nerelid, Nimenol, Nimesulene, Nimesulide Actavis, Nimesulide Almus, Nimesulide Alter, Nimesulide Angenerico, Nimesulide Big, Nimesulide Doc, Nimesulide Dorom, Nimesulide Eg, Nimesulide Hexal, Nimesulide Jet, Nimesulide Merck Generics, Nimesulide Mipharm, Nimesulide Pensa, Nimesulide Pliva, Nime-

solide Ranbaxy, Nimesulide Ratiopharm, Nimesulide Sandoz, Nimesulide Tad, Nimesulide Teva, Nimesulide Union Health, Nims, Remov, Solving, Sulidamor

#### **Principio attivo: NIMESULIDE BETACICLODESTRINA**

##### **Dose/specialità:**

- **400 mg 30 buste:** Mesulid Fast, Nimedex

#### **Principio attivo: OXAPROZINA**

##### **Dose/specialità:**

- **600 mg 30 cpr:** Walix

#### **Principio attivo: PIROXICAM**

##### **Dose/specialità:**

- **20 mg 20 cpr sublinguali:** Feldene Fast
- 20 mg 30 cpr:** Piroxicam Hexal
- 20 mg 30 cpr sol:** Feldene, Piroxicam Eg, Piroxicam Ratiopharm
- 20 mg 30 cps:** Artroxicam, Feldene, Piroxicam Abc, Piroxicam Doc, Piroxicam Dorom, Piroxicam Eg, Piroxicam Jet, Piroxicam Merck Generics, Piroxicam Ratiopharm, Piroxicam Sandoz, Piroxicam Teva, Roxiden

#### **Principio attivo: PIROXICAM BETACICLODESTRINA**

##### **Dose/specialità:**

- **20 mg 30 cpr div:** Brexin, Cicladol
- 20 mg 30 cpr eff:** Brexin, Cicladol
- 20 mg 20 buste:** Brexin, Cicladol

#### **Principio attivo: PROGLUMETACINA**

##### **Dose/specialità:**

- **300 mg 20 cpr:** Proxil

#### **Principio attivo: SULINDAC**

##### **Dose/specialità:**

- **200 mg 30 cpr:** Clinoril

#### **Principio attivo: TENOXICAM**

##### **Dose/specialità:**

- **20 mg 30 cpr riv:** Bart, Dolmen, Tilcotil
- 20 mg 30 buste:** Dolmen, Rexalgan

### **Background**

Nel recente passato la letteratura scientifica si è spesa occupata della sicurezza dei Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) selettivi e non della cicloossigenasi 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 ad un'unica categoria, con differenze presenti soprattutto rispetto al singolo profilo di rischio e al tipo di effetti collaterali possibili.

### **Evidenze disponibili**

#### **Efficacia**

Le differenze nell'attività antinfiammatoria dei vari FANS sono modeste, ma vi possono essere considerevoli diversità nella risposta individuale del paziente. Secondo il British National Formulary il 60% circa dei pazienti e sensibile a ogni tipo di FANS; dei restanti, alcuni che non rispondono a un farmaco possono trovare giovamento con un altro. Un effetto analgesico si ottiene in genere in una settimana, mentre per un effetto antiinfiammatorio completo (anche dal punto di vista clinico) servono spesso anche 3 settimane. Se trascorso questo tempo non vi sono risultati, è bene tentare con un altro farmaco.

#### **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 ed i possibili effetti collaterali. La differenza di attività dei vari FANS riflette la selettività nell'inibizione dei diversi tipi di cicloossigenasi; l'inibizione selettiva della cicloossigenasi 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 venivano indicati come antinfiammatori privi di rischio gastrointestinale. In realtà la revisione degli studi di registrazione (come il CLASS e il VIGOR) e nuovi studi pubblicati hanno dimostrato che la gastrolesività era solo lievemente diminuita rispetto ai FANS non selettivi, ed è emerso un aumento di rischio cardiovascolare. Va sottolineato che, al momento attuale, esistono dati importanti di sicurezza per i COXIB e per i FANS che sono stati usati come comparatori in studi molto importanti (diclofenac, ibuprofene, naprossene). Per la grande maggioranza dei vecchi FANS non esistono studi appropriati sulla tossicità cardiovascolare, in mancanza di studi specifici però, non è possibile escluderla.

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 importanti studi clinici in corso (celecoxib).

Alla luce dei recenti dubbi sul profilo di sicurezza cardiovascolare, gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 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. A dosi elevate e nel trattamento a lungo termine, i FANS non selettivi potrebbero comportare un lieve aumento del rischio di eventi trombotici (come infarto miocardico e ictus). Il diclofenac e l'etoricoxib aumentano il rischio trombotico, mentre il naprossene è associato a un rischio inferiore. Dosi elevate di ibuprofene (2,4 g al giorno) possono determinare un lieve aumento di rischi trombotici, mentre dosi basse del farmaco (1,2 g al giorno o meno) non aumentano il rischio di infarto miocardico. Le diverse raccomandazioni emanate a tal proposito dalle agenzie regolatorie quali EMEA e FDA, possono sinteticamente riassumersi nella raccomandazione generale di utilizzare i FANS o gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 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.

Tutti i FANS sono associati a tossicità gastrointestinale grave; il rischio maggiore è per gli anziani. Studi recenti condotti su 7 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. L'azapropazone è il farmaco gravato dai rischi maggiori (ritirato dal commercio) e l'ibuprofene il meglio tollerato: ketoprofene, indometacina, naprossene e diclofenac hanno un rischio intermedio. Piroxicaim e ketorolac hanno dimostrato un maggior rischio gastrolesivo, per cui l'EMEA ne ha limitato l'uso (v. RCP dei due prodotti).

Il Committee on Safety of Medicines britannico consiglia pertanto di 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 gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2).

La combinazione di FANS e acido acetilsalicilico a basso

dosaggio aumenta il rischio di effetti gastrointestinali; tale associazione deve essere utilizzata solo se è assolutamente necessaria e il paziente monitorato. Dati preliminari farebbero ipotizzare una riduzione dell'effetto antiaggregante dell'ASA a basso dosaggio con alcuni FANS (ibuprofene e diclofenac), ma i tempi di somministrazione sono critici. Questa azione di inibizione non potrebbe essere esercitata dal naprossene.

### Particolari avvertenze

I FANS devono essere utilizzati con cautela negli anziani (rischi di gravi effetti indesiderati anche mortali), nelle patologie allergiche (sono controindicati nei soggetti con anamnesi positiva per allergia ad aspirina o a un altro FANS inclusi coloro in cui un episodio di asma, angioedema, orticaria o rinite sia stato scatenato dall'assunzione di aspirina o di un altro FANS), durante la gravidanza, l'allattamento e nei difetti della coagulazione. L'impiego a lungo termine di alcuni FANS è associato a una riduzione della fertilità femminile reversibile con la sospensione del trattamento. Nei soggetti con insufficienza renale, i FANS devono essere utilizzati con cautela, in quanto possono peggiorare la funzionalità renale; è necessario somministrare la dose minima possibile e controllare la funzionalità renale. Vari FANS possono avere un effetto epatotossico. La nimesulide ha un rischio epatotossico maggiore degli altri FANS ed è controindicata nei pazienti epatopatici, in quelli con una storia di abuso si alcool e negli assuntori di alcuni farmaci epatotossici.

Tutti i FANS sono controindicati nello scompenso cardiaco grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati nella cardiopatia ischemica, nelle patologie cerebrovascolari, nelle patologie arteriose periferiche e nello scompenso cardiaco moderato e grave. Gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 devono essere usati con cautela nei pazienti con storia di insufficienza cardiaca, disfunzioni del ventricolo sinistro o ipertensione, così come in caso di edema per cause diverse e quando vi sono fattori di rischio cardiovascolare. In alcuni studi il diclofenac ha mostrato un rischio cardiovascolare simile all'etoricoxib. Il Committee on Safety of Medicines britannico avverte che i FANS non devono essere somministrati a soggetti con ulcera peptica attiva o pregressa e che gli inibitori selettivi della ciclossigenasi 2 sono controindicati in caso di ulcera peptica attiva.

Secondo la stessa fonte ogni peggioramento di asma può essere attribuito all'assunzione di un FANS. Anche se è preferibile astenersi dalla prescrizione di FANS in

soggetti con un'ulcera gastrointestinale o un sanguinamento in atto o pregresso, e sospendersi nel caso in cui si verificano quelle condizioni, non si deve trascurare il fatto che molti pazienti affetti da malattie reumatiche (come l'artrite reumatoide) possano trarre beneficio dall'uso dei FANS per il controllo della sintomatologia dolorosa.

### Bibliografia

- Juni P, et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib; cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-2029.
- 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: 1302-1308.

- Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, British Medical Association. *British National Formulary 53* British Medical Journal and Royal Pharmaceutical Society Publishing 2007.
- 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).
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and non selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *JAMA* 2006 (doi 10.1001/jama.296.13.jrv60015).
- Scheiman JM, Fendrick AM. Summing the risk of NSAID therapy. *Lancet* 2007 May 12; 369: 1580-1.

**NOTA 74** - La prescrizione a carico del SSN, su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche, secondo modalità adottate dalle regioni e dalle province autonome di Trento e Bolzano, è limitata alle seguenti condizioni:

- Trattamento dell'infertilità femminile in donne di età non superiore ai 45 anni con valori di FSH, al 3° giorno del ciclo, non superiori a 30 mUI/ml
- Trattamento dell'infertilità maschile

#### **Principio attivo: FOLLITROPINA ALFA**

##### **Dose/specialità:**

- 75 UI sc 1 flac polv + 1 siringa 1 ml: Gonal F
- 75 UI sc 5 flac polv + 5 siringhe 1 ml: Gonal F
- 75 UI sc 10 flac polv + 10 siringhe 1 ml: Gonal F
- 150 UI sc 10 flac polv + 10 fiale solv 1 ml: Gonal F
- 300 UI sc 1 penna 0,5 ml + 5 aghi: Gonal F
- 450 UI sc 1 penna 0,75 ml + 7 aghi: Gonal F
- 900 UI sc 1 penna 1,5 ml + 14 aghi: Gonal F
- 1.050 UI sc 1 fiala 1,75 ml: Gonal F

#### **Principio attivo: FOLLITROPINA ALFA /LUTROPINA**

##### **Dose/specialità:**

- 150 UI + 75 UI sc 1 fiala 1 ml: Pergoveris
- 150 UI + 75 UI sc 10 fiale 1 ml: Pergoveris

#### **Principio attivo: FOLLITROPINA BETA**

##### **Dose/specialità:**

- 50 UI im sc 1 fiala 0,5 ml: Puregon
- 50 UI im sc 5 fiale 0,5 ml: Puregon
- 100 UI im sc 1 fiala 0,5 ml: Puregon
- 100 UI im sc 5 fiale 0,5 ml: Puregon

- 200 UI im sc 5 fiale 0,5 ml: Puregon
- 300 UI sc 1 cartuccia 0,36 ml: Puregon
- 600 UI sc 1 cartuccia 0,72 ml: Puregon
- 900 UI sc 1 cartuccia 1,08 ml: Puregon

#### **Principio attivo: LUTROPINA ALFA**

##### **Dose/specialità:**

- 75 UI sc 1 flac polv + 1 fiala solv: Luveris
- 75 UI sc 3 flac polv + 3 fiale solv: Luveris

#### **Principio attivo: MENOTROPINA**

##### **Dose/specialità:**

- 75 UI im 10 flac polv + 10 fiale solv 1 ml: Menogon
- 75 UI im sc 10 flac polv + 10 fiale solv 1 ml: Meropur

#### **Principio attivo: UROFOLLITROPINA**

##### **Dose/specialità:**

- 75 UI im sc 1 flac polv + 1 fiala solv 1 ml: Fostimon
- 75 UI im sc 10 flac polv + 10 fiale solv 1 ml: Fostimon

### **Background**

L'infertilità di coppia è un problema di vaste proporzioni che coinvolge anche in Italia decine di migliaia di persone. L'Organizzazione Mondiale della Sanità stima intorno al 15-20% le coppie con problemi di fertilità nei paesi industrializzati avanzati. L'infertilità di coppia è legata, nel 35% circa dei casi, al fattore femminile, nel 30% al fattore maschile; nel 20% dei casi si rilevano problemi in ambedue i partner e nel 15% dei casi l'infertilità rimane sconosciuta (infertilità inspiegata).