



**STRATEGIE
PER LA MINIMIZZAZIONE
DEGLI EVENTI AVVERSI
DA FANS OTC:
PROTOCOLLO
PER IL FARMACISTA
DI COMUNITÀ**

Corrado Giua Marassi | Enrico Keber
Enrico Onano | Ambra Pedrazzini



Copyright © 2018 by EDRA SpA

EDRA SpA
Via Spadolini, 7
20141 Milano, Italia
Tel. 02 88184.1 - Fax 02 88184.302

I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica, di riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo, compresi i microfilm e le copie fotostatiche, sono riservati per tutti i Paesi.

Ludovico Baldessin
Chief Business & Content Officer

Responsabile Editoriale
Susanna Garofalo

Stampa: Jona Srl

Fuori commercio

La medicina è una scienza in perenne divenire. Nelle nozioni esposte in questo volume si riflette lo "stato dell'arte", come poteva essere delineato al momento della stesura in base ai dati desumibili dalla letteratura internazionale più autorevole. È soprattutto in materia di terapia che si determinano i mutamenti più rapidi: sia per l'avvento di farmaci e di procedimenti nuovi, sia per il modificarsi, in rapporto alle esperienze maturate, degli orientamenti sulle circostanze e sulle modalità d'impiego di quelli già in uso da tempo. Gli Autori, l'Editore e quanti altri hanno avuto una qualche parte nella stesura o nella pubblicazione del volume non possono essere ritenuti in ogni caso responsabili degli errori concettuali dipendenti dall'evolversi del pensiero clinico; e neppure di quelli materiali di stampa in cui possano essere incorsi, nonostante tutto l'impegno dedicato a evitarli. Il lettore che si appresti ad applicare qualcuna delle nozioni terapeutiche riportate deve dunque verificarne sempre l'attualità e l'esattezza, ricorrendo a fonti competenti e controllando direttamente sul riassunto delle caratteristiche del prodotto allegato ai singoli farmaci tutte le informazioni relative alle indicazioni cliniche, alle controindicazioni, agli effetti collaterali e specialmente alla posologia.

Finito di stampare nel mese di ottobre 2019

SOMMARIO

AUTORI.....	3
1. INTRODUZIONE	5
2. CARATTERISTICHE CHE INFLUENZANO L'INSORGENZA DEGLI EVENTI AVVERSI.....	5
3. RISCHIO GASTROINTESTINALE	5
4. RISCHIO CARDIOVASCOLARE	9
5. REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ DA FANS.....	12
6. ALTRI RISCHI CORRELATI ALL'UTILIZZO DI FANS	13
7. CONSIDERAZIONI SULLA TERAPIA TOPICA CON FANS OTC.....	14
BIBLIOGRAFIA	16



AUTORI

Corrado Giua Marassi¹

Enrico Keber¹

Enrico Onano¹

Ambra Pedrazzini¹

¹ Società Italiana di Farmacia Clinica (SIFAC), Italy

REVISORI

Giorgio Gandolini²

Marco Pistis³

² Centro Reumatologia, IRCCS Santa Maria Nascente, Fondazione don Carlo Gnocchi ONLUS, Milano, Italy

³ Dipartimento Scienze Biomediche, Sezione di Neuroscienze e Farmacologia Clinica, Università di Cagliari, Italy



1. INTRODUZIONE

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) rappresentano una delle classi farmaco-terapeutiche in cui il ruolo professionale del farmacista risulta essere maggiormente attivo, specie durante l'orientamento alla scelta terapeutica nell'ambito dell'automedicazione. I FANS sono infatti molecole costantemente impiegate nel trattamento degli stati dolorosi, infiammatori e febbrili; problematiche che rappresentano frequenti fonti di richiesta d'aiuto da parte del paziente. Tra le principali molecole che il professionista ha a disposizione nel suo armamentario di farmaci da banco (OTC), o senza obbligo di prescrizione (SOP), è possibile ricordare il naprossene, l'ibuprofene, il diclofenac, il ketoprofene e l'acido acetilsalicilico (ASA).

Nel corso degli anni dalla loro scoperta al trattamento con FANS è stato associato il rischio di sviluppare eventi avversi di differente natura, come quello gastrointestinale e quello, individuato più recentemente, di tipo cardiovascolare. L'obiettivo di questo protocollo è quello di mettere in luce le principali considerazioni e prudenze che il farmacista è invitato a tenere in debita considerazione a monte della scelta, del consiglio e della dispensazione di un medicinale appartenente alla categoria dei FANS OTC, al fine di minimizzare il rischio di eventuali eventi avversi.

2. CARATTERISTICHE CHE INFLUENZANO L'INSORGENZA DEGLI EVENTI AVVERSI

Pressoché tutte le reazioni avverse da FANS, incluse quelle di ipersensibilità [1], sono riconducibili al loro meccanismo d'azione subordinato all'inibizione della cicloossigenasi (COX), isoforma 1 e 2 [2,3].

Tuttavia, tale concetto non presuppone la condivisione di tutti i FANS del medesimo profilo di rischio. Le diverse caratteristiche delle molecole, ossia la selettività per la COX2, l'affinità per le isoforme, la loro emivita e il meccanismo di inibizione contribuiscono ad attenuare o esacerbare la possibilità d'insorgenza di un effetto avverso.

3. RISCHIO GASTROINTESTINALE

I rischi di effetti a livello del tratto gastrointestinale (GI) dell'utilizzo dei FANS sono noti da tempo. Numerosi sono i fattori che possono contribuire alla comparsa di tali problematiche, in *tabella 1* vengono indicati i principali.

Tabella 1: Principali fattori che possono influenzare effetti avversi a livello GI [3-6].

Dosaggio del farmaco	Durata della terapia
Formulazione del farmaco	Età del paziente (>65 anni)
Emivita	Storia pregressa di ulcere gastriche
Contemporanea assunzione di altri medicinali (corticosteroidi, anticoagulanti orali, SSRI, acido acetilsalicilico a basso dosaggio e altri FANS)	

H. PYLORI

È convenuta una possibile correlazione tra *H. pylori*, assunzione di FANS e rischio GI. Si è ipotizzato infatti che la contemporanea presenza di *H. pylori* e utilizzo di FANS abbia un effetto sinergico nello sviluppo di un danno alle mucose gastriche, anche se i dati provenienti da vari studi non sono unidirezionali [7,8].

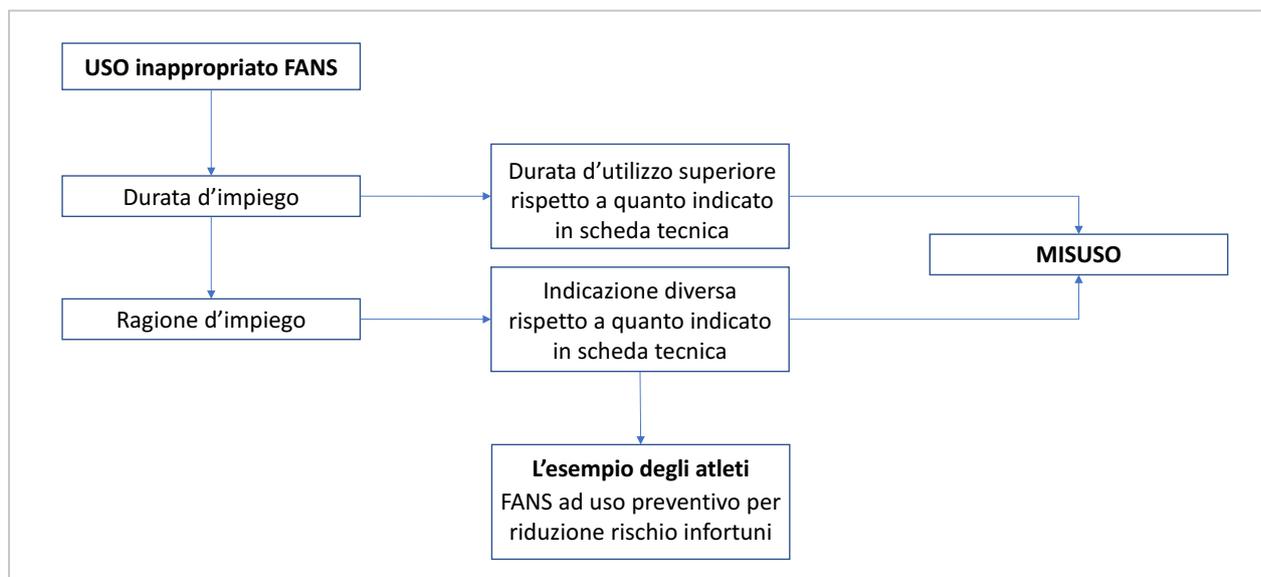
A supporto della mancanza di sufficienti dati provenienti dalla letteratura, occorre che il farmacista tenga in debita considerazione l'eventuale dispensazione di un FANS OTC in presenza di una concomitante infezione da *H. pylori*. In tale occasione il consiglio migliore risulta rimandare il paziente a un consulto medico che possa valutare il trattamento più consono in relazione alla storia clinica del paziente, al fine di ridurre il rischio di eventuali eventi avversi di natura gastro-intestinale.

USO INAPPROPRIATO

L'uso inappropriato dei FANS, detto anche misuso, può concorrere a determinare l'insorgenza di effetti avversi di natura GI. In accordo al modulo VI delle Good Pharmacovigilance Practices (GVP) dell'EMA [9], l'uso inappropriato si riferisce a situazioni in cui il medicinale è utilizzato intenzionalmente ed inopportuno rispetto ai termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Considerata la facile reperibilità sul mercato di alcuni FANS, quali farmaci OTC, è frequente un loro utilizzo improprio, specie da parte di alcune categorie di persone, come ad esempio gli atleti che impegnano tali farmaci a scopo preventivo, al fine di ridurre il rischio di infortuni [10]. L'uso inappropriato aumenta il rischio di generare effetti avversi da FANS oltre che, nel caso degli atleti, esacerbare delle problematiche a livello muscolo-scheletrico a causa di un sovraccarico delle strutture che necessitano di tempi di recupero fisiologici.

Davanti a uno sportivo, agonista o amatoriale, che utilizza in modo eccessivo o improprio i FANS OTC per i motivi sopracitati, il farmacista dovrebbe indagare sull'effettiva ragione di impiego dei medicinali ed eventualmente rimandare il paziente a un parere medico prima di consigliare classi di prodotti alternativi, onde evitare che siano sottesi dei problemi di tipo muscolo-scheletrico che meritano ulteriori accertamenti [10].



Box 1: FANS e misuso



LESIONI GASTRICHE E SANGUINAMENTO GASTROINTESTINALE

Lesioni alla mucosa gastrica rilevabili attraverso un'indagine endoscopica sono evidenziabili nel 30-50% degli utilizzatori di FANS. Tuttavia, la maggior parte di esse non hanno significato clinico in quanto sono completamente asintomatiche e regrediscono al termine del trattamento.

Anche con l'uso cronico del FANS molte lesioni tendono a ridursi o addirittura a scomparire, probabilmente per un adattamento della mucosa gastrica alla nuova condizione di stress. I sintomi (dispepsia, dolore epigastrico, meteorismo) non si correlano con la comparsa delle lesioni [6].

In base alle attuali evidenze, il rischio relativo di sanguinamento gastrointestinale non è uniforme se si considerano le diverse molecole appartenenti alla categoria dei FANS [6]. Tra i principi attivi associati a possibili complicazioni GI maggiori (ulcere e sanguinamenti), ibuprofene e diclofenac mostrano un rischio più contenuto, mentre ketoprofene e naprossene un rischio intermedio. I rischi maggiori si osservano con molecole presenti solo in formulazioni da prescrizione (ketorolac, piroxicam) [3,11].

La maggior parte degli studi, pur dando indicazioni importanti sul rischio associato ai diversi FANS, sono di utilità limitata per il consiglio da parte del farmacista di comunità. Infatti, normalmente non sono considerate le modalità di impiego proprie dell'automedicazione: dosaggi ridotti e brevi periodi di impiego. Ad esempio, nella maggior parte dei FANS il rischio GI si riduce quando vengono assunte dosi giornaliere più basse [11]. Analisi mirate a valutare il rischio associato all'utilizzo in automedicazione mostrano che in realtà quando i FANS sono impiegati per brevi periodi di tempo (al bisogno o consecutivamente per pochi giorni) ed a una bassa dose, sono relativamente sicuri se comparati ai FANS da prescrizione. Infatti, le reazioni avverse si manifestano con intensità moderata o lieve (dispepsia, discomfort intestinale, nausea) e si risolvono con la sospensione del trattamento. Non si osservano ulcere, sanguinamenti o altri eventi GI maggiori [12].

Meta-analisi di questo tipo sono state pubblicate per l'acido acetilsalicilico [13,14], naprossene [15,16], ibuprofene [17]; diclofenac [18,19]; in assenza di studi specifici non è chiaro se questi risultati siano generalizzabili anche ad altri FANS.

La maggior parte di questi studi sono stati condotti su popolazioni generalmente giovani e sostanzialmente prive di fattori di rischio. Tale aspetto limita la validità delle conclusioni a popolazioni differenti, ad esempio soggetti di età avanzata o con altri fattori di rischio.

Alcuni studi, che hanno valutato l'esposizione a dosi OTC di FANS e rischio di eventi avversi severi di natura gastrointestinale in campioni più rappresentativi della popolazione, hanno mostrato che anche l'uso di FANS OTC è associato alla possibile comparsa di eventi avversi seri (sanguinamenti, perforazioni), ma con una frequenza più contenuta rispetto all'impiego di FANS ai dosaggi da prescrizione [12,20]. Più nel dettaglio, FANS OTC assunti per meno di 4 giorni o a dosi inferiori rispetto alla dose massima giornaliera non si correlano con il rischio di eventi avversi seri. Dall'altro lato, l'utilizzo inappropriato di farmaci senza obbligo di prescrizione ad alte dosi (comparabile a quello da prescrizione) è associato ad una seria tossicità gastrointestinale [12].

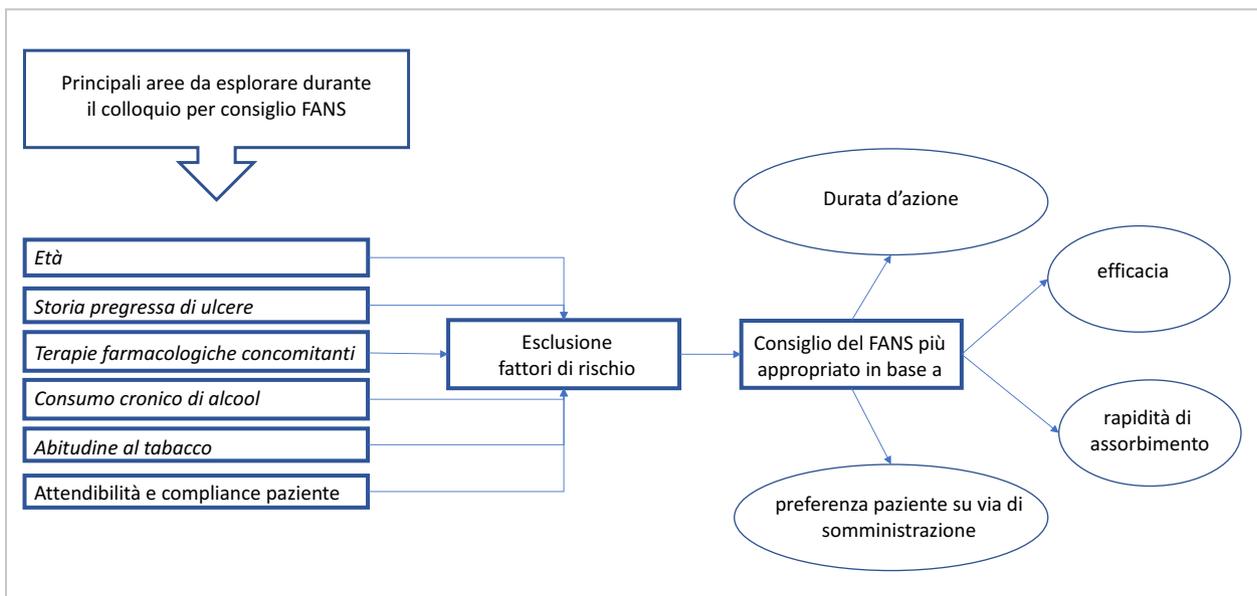
RACCOMANDAZIONI PER IL FARMACISTA

Durante il colloquio con il paziente, e prima di consigliare una terapia a base di FANS OTC, è importante ricercare l'eventuale presenza di fattori di rischio. Tale indagine ha lo scopo di portare alla luce situazioni critiche che potrebbero incentivare eventi avversi del tratto GI causati dall'utilizzo di FANS.

I principali dati anamnestici che il farmacista clinico dovrebbe esplorare sono:

1. Età
2. Storia pregressa di ulcere
3. Eventuali terapie farmacologiche concomitanti
4. Consumo cronico di alcool ed abitudine al tabacco
5. Attendibilità e compliance del paziente

In soggetti che non presentano fattori di rischio, i rischi dei FANS OTC dal punto di vista vascolare sono contenuti e verosimilmente non hanno un impatto significativo. Da questo punto di vista la scelta del FANS dovrebbe essere guidata da altri fattori, quali: rapidità di assorbimento, durata d'azione, efficacia e preferenza del paziente per una particolare via di somministrazione.

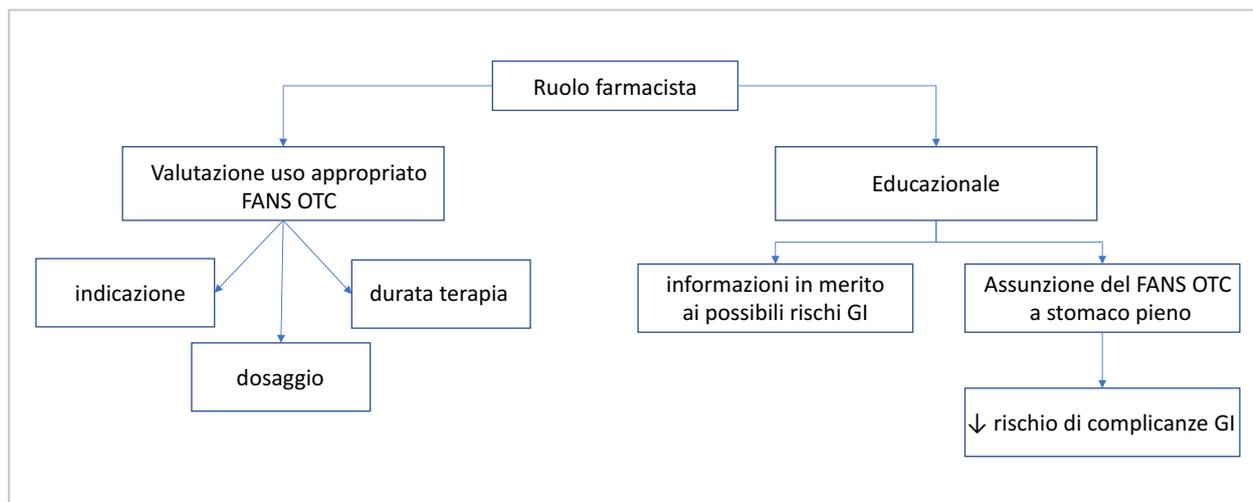


Box 2: Colloquio nel consiglio dei FANS senza obbligo di prescrizione: minimizzazione effetti GI

Nel consiglio al paziente anziano, se privo di altri fattori di rischio, è opportuno attuare alcuni accorgimenti: raccomandare di non assumere il FANS per più di quattro giorni consecutivi, e per non più di quattro giorni in una settimana; evitare di ricorrere al dosaggio giornaliero massimo consentito.

Nei pazienti con fattori di rischio quali: presenza di ulcera gastrica o duodenale, storia di ulcera pregressa, impiego di anticoagulanti orali (indipendentemente dall'età), è bene evitare l'impiego di FANS orali e raccomandare analgesici alternativi o rinviare dal medico curante.

Il farmacista di comunità deve valutare l'uso appropriato dei FANS OTC (indicazione, dosaggio e durata della terapia) e fornire ai pazienti le informazioni necessarie in merito ai possibili rischi GI associati all'impiego di tale classe di farmaci. Si consiglia di raccomandare sempre al paziente di assumere i FANS a stomaco pieno al fine di ridurre il rischio di complicanze GI.



Box 3: Il ruolo del farmacista nel consiglio dei FANS OTC nella prevenzione delle problematiche GI

4. RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Il rischio cardiovascolare (CV) associato all'impiego dei FANS è emerso negli ultimi decenni, con la commercializzazione degli inibitori selettivi della COX2 (coxib) che portò, nel 2004, a seguito di tragici eventi, al ritiro dal commercio del rofecoxib. L'utilizzo a lungo termine di tale farmaco è stato associato ad un aumento degli eventi trombotici, che hanno portato ad un maggior numero di infarti del miocardio ed eventi cerebrovascolari ischemici [21,22]. Il rischio CV dei FANS non è associato solo agli inibitori selettivi della COX2 ma è potenzialmente esteso a tutti.

Il rischio cardiovascolare dei FANS è principalmente dovuto alla riduzione della sintesi di prostaciclina (PGI₂), prostanoide con effetto antiaggregante e protettivo sull'endotelio, sintetizzato dalle stesse cellule endoteliali attraverso la COX2 [23]. Una marcata inibizione della COX2, specie se non accompagnata da una riduzione dell'attività della COX1 a livello piastrinico, aumenta il rischio trombotico [24], accelera l'aterogenesi [25], aumenta la pressione arteriosa [26] e può peggiorare lo scompenso cardiaco [27,28].

Tutti i FANS inibiscono sia la COX1 sia la COX2, ma con affinità differenti. Anche i coxib hanno una certa affinità per la COX1 e all'interno di questo gruppo di molecole non tutte presentano il medesimo grado di selettività per la COX2. Infine, anche tra i FANS tradizionali, ne esistono alcuni che mostrano una selettività preferenziale per la COX2 (diclofenac, meloxicam, nimesulide) ed altri che presentano un legame preferenziale con la COX1 (ibuprofene, naprossene, acido acetilsalicilico, ketoprofene), pur mantenendo una certa affinità per la COX2 [2].

Tra i FANS non selettivi il naprossene è il FANS associato a rischio di eventi CV (infarto miocardico e stroke non fatali, morte per cause vascolari) più contenuto [29–32], seguito da ibuprofene, che è associato a un rischio definito, ma contenuto e probabilmente solo ad alti dosaggi (non OTC): 2400 mg/die per lunghi periodi [31,33]. Il diclofenac invece è associato a uno dei rischi più alti, di entità simile a quello osservato per alcuni coxib (rofecoxib, etoricoxib) [29–31], al punto che in diversi paesi sono state poste restrizioni all'impiego per contenere la possibile esposizione in soggetti a rischio [34,35].

Numericamente inferiori sono le evidenze a disposizione per il ketoprofene, molecola non inclusa nella maggior parte delle analisi che hanno valutato il rischio CV da FANS. Due studi, uno condotto in Francia e l'altro in Italia, hanno inserito questa molecola nella valutazione di un possibile aumento dei rischi CV. Lo studio francese, di analisi della frequenza di reazioni avverse da FANS, non ha mostrato nessun aumento del rischio per ketoprofene, così come per nessun'altra molecola, dovuto al numero estremamente basso di reazioni di tipo CV presente nel database considerato [36]. Verosimilmente, esiste ancora una bassa predisposizione da parte degli operatori sanitari ad associare un evento cardiovascolare all'uso di un FANS, e quindi ad eseguire una segnalazione spontanea di farmacovigilanza. Lo studio italiano, invece, è stato condotto su un database di medici di medicina generale, prendendo in considerazione pazienti in trattamento con FANS per la gestione dell'osteoartrosi (OA). Dall'analisi dei risultati è emerso un aumento significativo del rischio di eventi cerebrovascolari con l'impiego di ketoprofene, paragonabile a quello osservato con diclofenac [37]. Anche se questi dati non sono conclusivi, è importante che gli operatori sanitari siano a conoscenza dei potenziali rischi delle diverse molecole FANS, al fine di compiere la scelta più appropriata.

Non sono disponibili evidenze specifiche sui dosaggi OTC dei FANS, ma alcune considerazioni possono tuttavia essere fatte:

- Ibuprofene: dosi ridotte (<1200 mg/die) e l'utilizzo occasionale di ibuprofene sembrano essere associate a un rischio contenuto. Dosi OTC possono quindi essere considerate a basso rischio [30,33].
- Diclofenac: non è possibile definire una dose sicura dal punto di vista CV, al punto che AIFA ha imposto delle restrizioni all'impiego OTC del diclofenac al fine di minimizzare il rischio CV [34], mentre nel Regno Unito qualunque dosaggio di diclofenac è soggetto a prescrizione medica [35].
- Naprossene: il ridotto rischio CV di tale molecola è stato caratterizzato soprattutto per alti dosaggi (es. 550 mg x 2/die) [29], mentre per quelli più bassi (OTC), non vi sono certezze, anche se esistono alcune evidenze a supporto della loro sicurezza [30,38]. Studi di farmacodinamica hanno ipotizzato che il rischio CV del naprossene, seppur contenuto sia dovuto a due sue caratteristiche: capacità di inibire con una buona affinità la COX1 e la lunga emivita. In pratica è come se il naprossene mimasse l'azione dell'acido acetilsalicilico a livello piastrinico (COX1), controbilanciando dunque l'azione negativa determinata dall'inibizione della sintesi della prostaciclina, prodotta da tutti i FANS alle dosi terapeutiche [39]. Tuttavia, a livello farmacodinamico l'inibizione della COX1 piastrinica a bassi dosaggi è stata messa in dubbio. In questo senso parrebbe che lo schema posologico possa verosimilmente giocare un ruolo cruciale, in quanto sarebbe necessario garantire livelli plasmatici di naprossene adeguati nelle 24 ore affinché l'inibizione della COX1 piastrinica sia mantenuta: 220 mg x 3/die permetterebbe di ottenere un'inibizione paragonabile a quella dell'acido acetilsalicilico [40]. Diverse linee guida raccomandano naprossene anche a bassi dosaggi in pazienti a rischio CV [2,41].
- Acido acetilsalicilico: la capacità di tale molecola di inibire irreversibilmente la COX1 a livello piastrinico, spiegherebbe il suo effetto preventivo a livello cardiovascolare. Sebbene i dosaggi comunemente impiegati per l'azione profilattica siano inferiori (<325 mg) a quelli necessari per ottenere un'attività analgesica e antinfiammatoria, un'azione preventiva è stata dimostrata anche per dosi fino a 1500 mg/die, confermando che alti dosaggi di ASA, sono egualmente efficaci nel ridurre il rischio CV [42,43]. Dosi OTC possono quindi essere considerate sicure nel paziente a rischio CV [44].

La presenza nel paziente di fattori di rischio CV dovrebbe orientare il farmacista nella scelta del FANS OTC da raccomandare. I principali fattori di rischio che possono essere rapidamente indagati dal farmacista sono: ipertensione arteriosa [45]; ipercolesterolemia [46,47]; diabete; abitudine al fumo [48]; obesità [49,50]. Anche l'età avanzata concorre all'aumento del rischio [45,51]. Il rischio che ogni persona ha di sviluppare la malattia



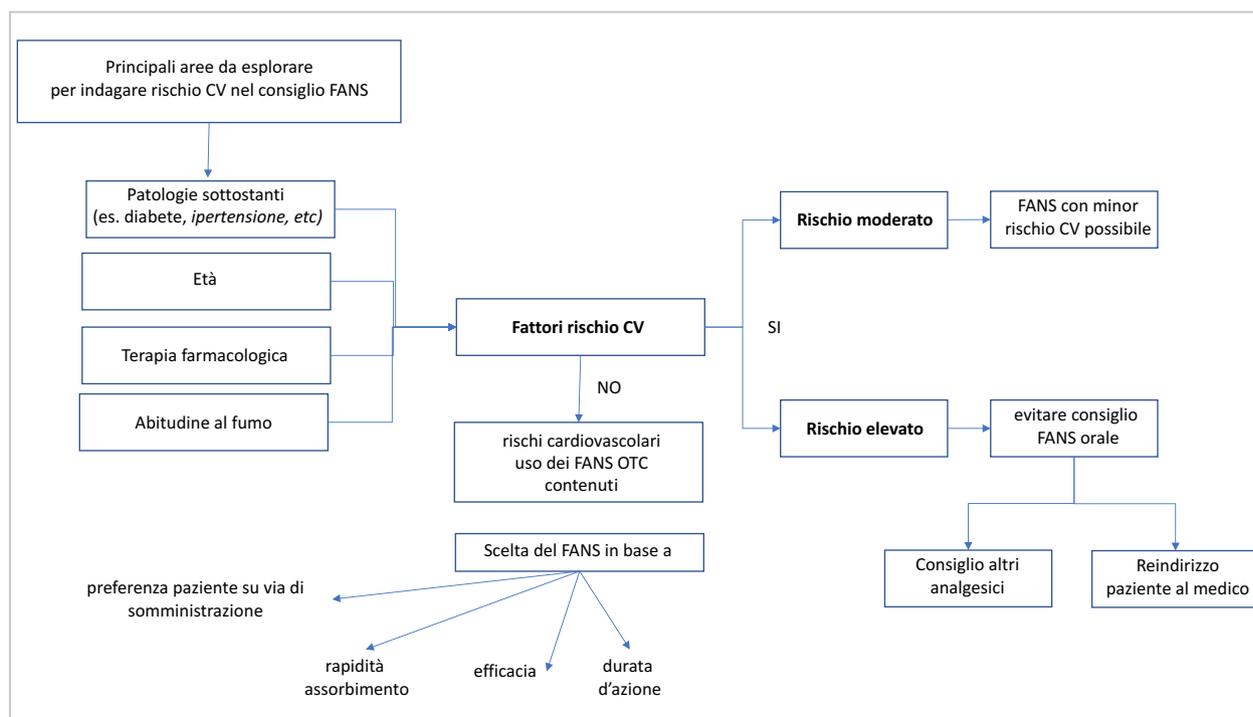
cardiovascolare dipende dall'entità dei fattori di rischio; il rischio è continuo e aumenta con l'avanzare dell'età, pertanto non esiste un livello a cui il rischio è nullo [50]. La presenza contemporanea di più fattori aumenta il rischio del soggetto di sviluppare un evento cardiovascolare nei prossimi dieci anni. Se il soggetto ha già avuto in precedenza eventi vascolari, dovrebbe essere considerato dal farmacista come ad alto rischio.

Una categoria di pazienti a rischio CV che merita considerazioni aggiuntive è quella dei soggetti in trattamento con acido acetilsalicilico a bassi dosaggi per la prevenzione primaria o secondaria. L'impiego di FANS in questa popolazione infatti espone i soggetti a una potenziale interazione con l'acido acetilsalicilico a livello piastrinico, con possibile perdita dell'effetto antiaggregante. L'interazione è stata caratterizzata soprattutto per ibuprofene [52,53] e naprossene [53,54], mentre sembra essere assente per il diclofenac [53]. Il significato clinico di questa interazione non è stato completamente chiarito, tuttavia alcuni autori hanno suggerito un possibile aumento degli eventi cardiovascolari dovuto alla perdita di efficacia dell'acido acetilsalicilico, osservato quando il farmaco era somministrato contemporaneamente a ibuprofene [55]. Anche l'EMA ha segnalato che l'uso prolungato di ibuprofene può ridurre l'effetto di aspirina a basse dosi quando quest'ultima è assunta per ridurre il rischio di attacchi cardiaci ed ictus [33].

RACCOMANDAZIONI PER IL FARMACISTA

È necessario che il farmacista, durante il colloquio valutativo con il paziente, indaghi la presenza, oltre che di eventuali fattori di rischio GI, anche di fattori di rischio CV. I dati anamnestici che dovrebbero essere esplorati sono:

1. *Età*
 2. *Patologie sottostanti (ipertensione, diabete, obesità, alterazioni del profilo lipidico)*
 3. *Terapia farmacologica*
 4. *Abitudine al fumo*
- Nei soggetti che non presentano fattori di rischio, i rischi cardiovascolari, correlati all'uso dei FANS OTC, risultano contenuti. Per tale popolazione, la scelta del FANS dovrebbe essere guidata da altri fattori, quali: rapidità di assorbimento, durata d'azione, efficacia e, non ultima, la preferenza del paziente per una particolare via di somministrazione.
 - In soggetti che presentano un rischio moderato andrebbe consigliato un FANS con il minor rischio CV possibile.
 - In individui a rischio CV elevato sarebbe opportuno evitare il consiglio di un FANS per somministrazione orale, prediligendo eventualmente altri analgesici o rimandando il paziente al consulto medico al fine di valutare la situazione.
 - Nei pazienti in trattamento con acido acetilsalicilico a basse dosi, il FANS OTC che può essere raccomandato, al fine di scongiurare il più possibile il rischio di interazione tra FANS, è l'acido acetilsalicilico a dosaggi analgesici e antinfiammatori (500-1000 mg per dose, fino a un massimo di 3000 mg/die) [56]. È bene raccomandare al paziente di non sospendere l'assunzione di ASA a scopo antitrombotico, per preservare intatta l'aderenza a questo trattamento (evitare cioè che al termine del trattamento con acido acetilsalicilico a dosaggi più alti, dimentichi di riprendere il trattamento antitrombotico). L'aumento della dose di acido acetilsalicilico non ne altera l'azione antitrombotica) [42,43]. Alcuni FANS possono interferire con l'effetto antitrombotico; tuttavia sembrerebbe che il naprossene seppur interagendo con l'azione dell'acido acetilsalicilico, sia dotato di una potenziale azione antiaggregante intrinseca (dose dipendente) che compensa l'interazione, purché assunto almeno due-tre volte al giorno [57,58].



Box 4: Colloquio nel consiglio dei FANS senza obbligo di prescrizione: minimizzazione effetti CV

5. REAZIONI DI IPERSENSIBILITÀ DA FANS

I FANS vengono classificati in base al loro meccanismo d'azione o alla loro struttura chimica. A seconda della modalità con cui una reazione di ipersensibilità si manifesta, è possibile individuare reazioni di ipersensibilità *non immunologiche* oppure *immunologiche*.

- Le reazioni *non immunologiche* sono le più frequenti. La loro patogenesi è associata all'inibizione della COX1. Le forme attraverso le quali la reazione si può manifestare sono di tipo: cutaneo (*comparsa o esacerbazione di orticaria e/o angioedema*) o respiratorio (*poliposi nasale, riniti o asma bronchiale*). In linea generale tutti i FANS che inibiscono l'enzima COX1 possono indurre questi sintomi negli individui predisposti. In questa forma di ipersensibilità, reazioni crociate ai diversi FANS si possono manifestare indipendentemente dalla loro struttura chimica; generalmente non si verificano quando il paziente assume un inibitore selettivo della COX2.
- Le reazioni *immunologiche* sono manifestazioni specifiche e limitate ad un unico principio attivo oppure ad una classe di FANS che condivide la medesima struttura chimica. Si possono presentare con segni cutanei o di anafilassi. Normalmente i pazienti tollerano FANS con struttura chimica differente. Tali reazioni sono mediate da meccanismi umorali o cellulari specifici [59,60].

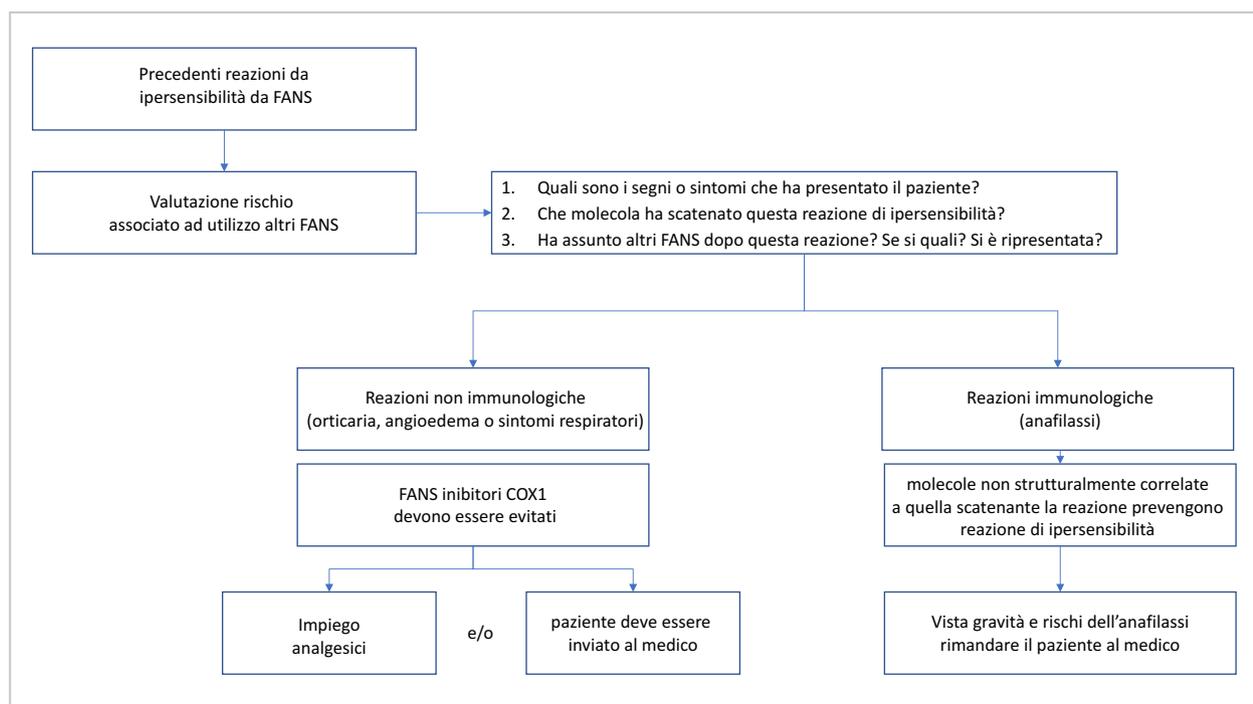
RACCOMANDAZIONI PER IL FARMACISTA

Se il paziente riferisce di aver avuto reazioni di ipersensibilità da FANS, in mancanza di un consulto medico, è importante che il farmacista si faccia descrivere la tipologia di reazione per poter capire il rischio associato alla raccomandazione di altri FANS. Alcune domande possono essere utili per caratterizzare la reazione d'ipersensibilità da FANS:



- quali sono i segni o sintomi che ha presentato il paziente?
- che molecola ha scatenato questa reazione di ipersensibilità?
- ha assunto altri FANS dopo questa reazione? Se sì, quali? Si è ripresentata?

Se i sintomi sono compatibili con orticaria, angioedema o sintomi respiratori, allora tutti i FANS inibitori della COX1 devono essere evitati [1,61]. Dal momento che il farmacista non può raccomandare inibitori selettivi della COX2, il consiglio deve ricadere verso altri analgesici o il paziente deve essere rinviato al medico curante. Se il paziente in passato ha avuto episodi di anafilassi, teoricamente sarebbe sufficiente consigliare molecole non strutturalmente correlate a quella che ha scatenato la reazione [61]. Tra quelle maggiormente dispensate dal farmacista, si ricorda che ibuprofene, ketoprofene e naprossene appartengono alla famiglia degli acidi propionici, acido acetilsalicilico e acido salicilico a quella dei salicilati, piroxicam a quella degli ossamicici (su prescrizione medica), diclofenac a quella degli acidi acetici. La stessa precauzione dovrebbe essere presa anche quando si raccomanda una formulazione topica. Tuttavia, considerati i rischi associati all'anafilassi e alla serietà delle sue conseguenze, sarebbe comunque preferibile rimandare il paziente ad un consulto medico.



Box 5: Approccio al paziente con reazioni da ipersensibilità da FANS

6. ALTRI RISCHI CORRELATI ALL'UTILIZZO DI FANS

Il rischio di danno renale associato all'impiego di FANS è noto da tempo. Le prostaglandine sono coinvolte in diversi processi renali e l'inibizione della loro sintesi può indurre diversi effetti: diminuzione della funzionalità renale, soprattutto in soggetti nei quali questa è già compromessa; ritenzione di sodio; ipertensione [62]. La COX1 è l'isoforma di cicloossigenasi principalmente coinvolta in questo tipo di reazione. Quasi tutti gli studi hanno osservato un aumento del rischio renale per l'uso di FANS non selettivi, ma non per gli inibitori selettivi della COX2 [63–65]. Meno chiaro è il profilo di sicurezza renale del diclofenac, molecola ad alta selettività per

la COX2, ma che mantiene affinità per la COX1 e per la quale i risultati sui rischi associati a danno renale acuto sono al momento contrastanti [64–66].

Tra i FANS non selettivi non sono state evidenziate sostanziali differenze che permettano, come per il rischio vascolare di identificare molecole associate ad un minore o maggiore rischio [64–66].

L'associazione di FANS a farmaci antipertensivi, in particolare diuretici e farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina, può aumentare il rischio di danno renale. In particolare, il rischio è aumentato in presenza della tripla combinazione (diuretico + sartano/ACE-inibitore + FANS), anche per brevi periodi e sembra essere maggiore all'inizio della terapia antipertensiva. L'associazione di uno solo di questi antipertensivi con un FANS non sembra aumentare il rischio di danno renale [67].

RACCOMANDAZIONI PER IL FARMACISTA

L'obiettivo del farmacista clinico per minimizzare il rischio renale e ipertensivo è di individuare i pazienti che sono predisposti a sviluppare tali eventi, raccomandando l'impiego di altri analgesici o rimandando al medico curante la scelta del trattamento più adeguato. Non è possibile individuare, tra i FANS che il farmacista può consigliare, molecole associate a un rischio minore in queste categorie di pazienti [64–66].

Le principali categorie di soggetti da considerare a rischio sono pazienti con: funzionalità renale ridotta, ipertensione (anche se in trattamento con antipertensivi), fenomeni di ritenzione idrica (ad esempio edema alle gambe).

A pazienti in trattamento con diuretico e sartano (o ACE-inibitore) non dovrebbe essere mai consigliato un FANS, in quanto la tripla combinazione aumenta il rischio di danno renale acuto [67,68].

7. CONSIDERAZIONI SULLA TERAPIA TOPICA CON FANS OTC

Nel trattamento del dolore osteo-muscolare, il farmacista dovrebbe prendere in considerazione anche le formulazioni topiche di FANS come alternative alle formulazioni orali, al fine di minimizzare i rischi associati a queste ultime.

Le concentrazioni sistemiche di FANS applicati a livello cutaneo sono sempre contenute, tipicamente entro il 5% di quelle che si osserverebbero con una somministrazione orale della stessa dose [69,70]. Questa caratteristica permette di limitare gli eventi avversi associati all'esposizioni sistemica dei FANS [71,72].

La maggiore sicurezza dei FANS topici li rende preferibili alle formulazioni orali nelle situazioni in cui il rischio di sviluppo di reazioni avverse è maggiore: ad esempio quando è necessario un impiego protratto (es. episodi di riacutizzazione di dolore cronico quale artrosi) [73–79], nei pazienti anziani [73,74,79], o in soggetti con un aumento significativo del rischio di danno gastrointestinale, cardiovascolare o renale [74].

Il principale rischio di reazioni avverse indotte da FANS topici è legato a reazioni di tipo cutaneo, generalmente bruciore, prurito e arrossamento [72,80,81]. La reazione locale di maggiore severità descritta con FANS topici è la fotosensibilizzazione, che può avvenire in seguito ad esposizione al sole della parte trattata anche diversi giorni dopo il termine del trattamento e anche se vengono applicati filtri solari, specialmente se contengono octocrilene [82]. Il ketoprofene sembra essere la molecola associata al rischio maggiore, questo ha

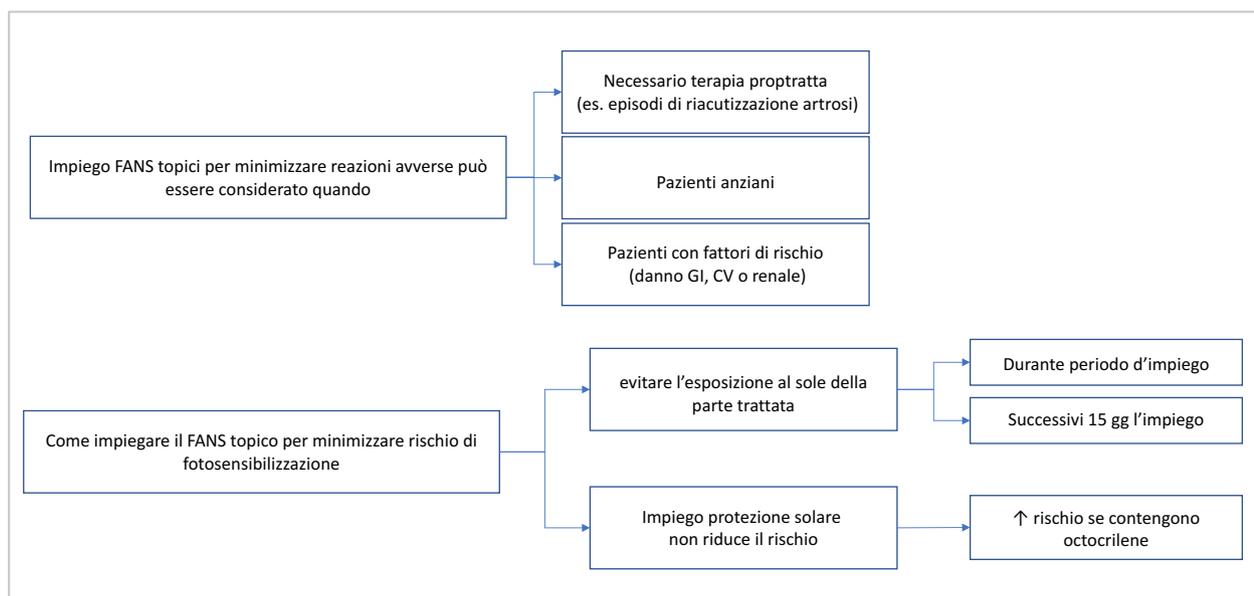


portato alla riclassificazione in fascia C-Rx di tutti i prodotti a base di ketoprofene a uso topico [72]. In generale tra i FANS inibitori della COX1 il maggior rischio di fotosensibilizzazione sembra legato alla presenza del gruppo 2-arilpropionico, comune al naprossene, ibuprofene, ketoprofene e suprofenone [83].

RACCOMANDAZIONI PER IL FARMACISTA

Le formulazioni topiche di FANS andrebbero preferite rispetto a quelle orali nelle seguenti situazioni: uso frequente di FANS (es. riacutizzazioni di dolore cronico); pazienti con fattori di rischio (al fine di minimizzare il rischio di reazioni avverse sistemiche) [74]; soggetti anziani [73,74,79].

Per minimizzare il rischio di fotosensibilizzazione, il farmacista deve consigliare di evitare l'esposizione al sole della parte trattata per tutto il periodo di impiego e per i successivi quindici giorni. L'applicazione di filtri solari non riduce il rischio, viceversa può aumentarlo qualora contengono octocrilene [84].



Box 6: Raccomandazioni in merito all'impiego della terapia topica con FANS

BIBLIOGRAFIA

1. Khan D. Drug Allergy. In: Adelman DC, Casale DC CT, editor. Manual of Allergy and Immunology. 5th ed. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012. p. 293–324.
2. Schmidt M, Lamberts M, Olsen AS, et al. Cardiovascular safety of non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs: review and position paper by the working group for Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2016;37(13):1015–23.
3. Lanas A. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Cyclooxygenase Inhibition in the Gastrointestinal Tract: A Trip From Peptic Ulcer to Colon Cancer. *Am J Med Sci*. 2009;338(2):96–106.
4. Lanza FL, Chan FKL, Quigley EM, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for Prevention of NSAID-Related Ulcer Complications. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):728–38.
5. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Tossicità gastrointestinale da FANS: quali strategie preventive per ridurre? *Boll di Inf sui Farm*. 2008;XV(1):18–23.
6. Sostres C, Gargallo CJ, Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(Suppl 3):S3.
7. Brzozowski T, Konturek PC, Śliwowski Z, et al. Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) with *Helicobacter pylori* in the stomach of humans and experimental animals. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(Suppl 3):67–79.
8. Laine L. GI risk and risk factors of NSAIDs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;47(Suppl 1):S60–6.
9. European Medicines Agency (EMA). Good pharmacovigilance practices [Internet]. [cited 2019 Mar 18]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices>
10. Warden SJ. Prophylactic misuse and recommended use of non-steroidal anti-inflammatory drugs by athletes. *Br J Sports Med*. 2009;43(8):548–9.
11. Castellsague J, Riera-guardia N, Calingaert B, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf*. 2012;35(12):1127–46.
12. Lewis J, Kimmel S, Localio A, et al. Risk of serious upper gastrointestinal toxicity with over-the-counter nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Gastroenterology*. 2005;129(6):1865–74.
13. Lanas A, McCarthy D, Voelker M, et al. Short-term acetylsalicylic acid (aspirin) use for pain, fever, or colds - gastrointestinal adverse effects: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs R D*. 2011;11(3):277–88.
14. Steiner T, Voelker M. Gastrointestinal tolerability of aspirin and the choice of over-the-counter analgesia for short-lasting acute pain. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(2):177–86.
15. Bansal V, Dex T, Proskin H, Garreffa S. A look at the safety profile of over-the-counter naproxen sodium: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 2001;41(2):127–38.
16. DeArmond B, Francisco C, Lin J, et al. Safety Profile of Over-the-Counter Naproxen Sodium. *Clin Ther*. 1995;17(4):587–601.
17. Kellstein D, Waksman J, Furey S, et al. The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol*. 1999;39(5):520–32.



18. Moore N. Diclofenac potassium 12.5mg tablets for mild to moderate pain and fever: a review of its pharmacology, clinical efficacy and safety. *Clin Drug Investig.* 2007;27(3):163–95.
19. Moore N, Scheiman J. Gastrointestinal safety and tolerability of oral non-aspirin over-the-counter analgesics. *Postgrad Med.* 2018;130(2):188–99.
20. Michels S, Collins J, Reynolds M, et al. Over-the-counter ibuprofen and risk of gastrointestinal bleeding complications: a systematic literature review. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(1):89–99.
21. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(21):1520–8.
22. Bresalier R, Sandler R, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005;352(11):1092–102.
23. Funk C, FitzGerald G. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2007;50(5):470–9.
24. FitzGerald G, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med.* 2001;345(6):433–42.
25. Egan K, Lawson J, Fries S, et al. COX-2-derived prostacyclin confers atheroprotection on female mice. *Science.* 2004;306(5703):1954–7.
26. Aw T, Haas S, Liew D, Krum H. Meta-analysis of cyclooxygenase-2 inhibitors and their effects on blood pressure. *Arch Intern Med.* 2005;165(5):490–6.
27. Wang D, Patel V, Ricciotti E, et al. Cardiomyocyte cyclooxygenase-2 influences cardiac rhythm and function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(18):7548–52.
28. Scott P, Kingsley G, Scott D. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Hear Fail.* 2008;10(11):1102–7.
29. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013;382(9894):769–79.
30. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies. *PLoS Med.* 2011;8(9):e1001098.
31. McGettigan P, Henry D. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001388.
32. Kontogiorgis C, Valikeserlis I, Hadjipavlou-Litina D, et al. Use of Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Relation to Cardiovascular Events. A Systematic Pharmacoepidemiological Review. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;14(6):502–13.
33. European Medicines Agency (EMA). Raccomandazioni d'uso sui medicinali contenenti ibuprofene ad alte dosi. EMA/325007/2015. 2015.
34. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Nota informativa AIFA: medicinali contenenti diclofenac ad uso orale con modalità di prescrizione senza obbligo di ricetta. Nota AIFA/24/7/15. 2015.
35. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Oral diclofenac presentations with legal status 'P' – reclassified to POM [Internet]. 2015 [cited 2019 Mar 21]. Available from: <https://www.gov.uk/drug-device-alerts/drug-alert-oral-diclofenac-presentations-with-legal-status-p-reclassified-to-pom>

36. Lapeyre-Mestre M, Grolleau S, Montastruc J, Association Française des Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV). Adverse drug reactions associated with the use of NSAIDs: a case/noncase analysis of spontaneous reports from the French pharmacovigilance database 2002–2006. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013;27(2):223–30.
37. Lapi F, Piccinni C, Simonetti M, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of cerebrovascular events in patients with osteoarthritis: a nested case-control study. *Intern Emerg Med*. 2016;11(1):49–59.
38. García Rodríguez L, Tacconelli S, Patrignani P. Role of dose potency in the prediction of risk of myocardial infarction associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the general population. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(20):1628–36.
39. Capone M, Tacconelli S, Sciulli M, et al. Clinical Pharmacology of Platelet, Monocyte, and Vascular Cyclooxygenase Inhibition by Naproxen and Low-Dose Aspirin in Healthy Subjects. *Circulation*. 2004;109(12):1468–71.
40. Schiff M, Hochberg M, Oldenhof J, Brune K. Platelet inhibitory effects of OTC doses of naproxen sodium compared with prescription dose naproxen sodium and low-dose aspirin. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(10):2471–7.
41. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Non-steroidal anti-inflammatory drugs [Internet]. 2015 [cited 2019 Mar 13]. Available from: <https://www.nice.org.uk/advice/ktt13>
42. Patrono C, Collier B, FitzGerald G, et al. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126(Suppl 3):234S–264S.
43. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71–86.
44. Antman E, Bennett J, Daugherty A, et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update for clinicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115(12):1634–42.
45. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Hear J*. 2012;33(13):1635–701.
46. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Modifica alla nota 13 di cui alla determina del 26 marzo 2013. Determina AIFA 617/2014. 2014.
47. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Colesterolemia [Internet]. Il progetto Cuore - Epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari. 2016 [cited 2019 Mar 12]. Available from: <http://www.cuore.iss.it/prevenzione/colesterolo.asp>
48. Inoue-Choi M, Liao LM, Reyes-Guzman C, et al. Association of long-term, low-intensity smoking with all-cause and cause-specific mortality in the national institutes of health-AARP diet and health study. *JAMA Intern Med*. 2017;177(1):87–95.
49. Khan SS, Ning H, Wilkins JT, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol*. 2018;3(4):280–7.
50. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Prevenzione e stili di vita [Internet]. Il progetto Cuore - Epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari. 2016 [cited 2018 Mar 21]. Available from: <http://www.cuore.iss.it/prevenzione/prevenzione.asp> e pagine collegate
51. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Valutazione del rischio globale assoluto [Internet]. Il progetto Cuore - Epidemiologia e prevenzione delle malattie cerebro e cardiovascolari. 2007 [cited 2019 Mar 25]. Available from: <http://www.cuore.iss.it/valutazione/valutazione.asp> e carte collegate



52. Catella-Lawson F, Reilly M, Kapoor S, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med*. 2001;345(25):1809–17.
53. Saxena A, Balaramnavar V, Hohlfeld T, Saxena AK. Drug/drug interaction of common NSAIDs with antiplatelet effect of aspirin in human platelets. *Eur J Pharmacol*. 2013;721(1–3):215–24.
54. Anzellotti P, Capone M, Jeyam A, et al. Low-dose naproxen interferes with the antiplatelet effects of aspirin in healthy subjects: recommendations to minimize the functional consequences. *Arthritis Rheum*. 2011;63(3):850–9.
55. MacDonald T, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet*. 2003;361(9357):573–4.
56. Istituto Superiore di Sanità (ISS). La gestione della sindrome influenzale [Internet]. Sistema Nazionale per le Linee Guida - SNLG. 2008 [cited 2019 Mar 25]. Available from: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_850_allegato.pdf
57. Fornasari D, Lora Aprile P. Dolore infiammatorio acuto in pazienti a rischio cardiovascolare in terapia con aspirina a basse dosi: una possibile opzione e un'ipotesi suggestiva. *Riv Soc Ital di Med Gen*. 2017;24(5):56–64.
58. Oldenhof J, Hochberg M, Schiff M, Brune K. Original article Effect of maximum OTC doses of naproxen sodium or acetaminophen on low-dose aspirin inhibition of serum thromboxane B2. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(6):1497–504.
59. Ortega N, Doña I, Moreno E, et al. Practical guidelines for diagnosing hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2014;24(5):308–23.
60. Kowalski M, Asero R, Bavbek S, et al. Classification and practical approach to the diagnosis and management of hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*. 2013;68(10):1219–32.
61. Modena B, White A, Woessner K. Aspirin and Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs Hypersensitivity and Management. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(4):727–49.
62. American College of Rheumatology Ad Hoc Group on Use of Selective and Nonselective Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper. *Arthritis Rheum*. 2008;59(8):1058–73.
63. Scarpignato C, Blandizzi C. Adverse Effects of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on the Cardiovascular System. In: Lanas A, editor. *NSAIDs and Aspirin Recent Advances and Implication for Clinical Management*. Springer; 2016. p. 61–89.
64. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson C, Matteson E. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Intern Med*. 2015;26(4):285–91.
65. Lafrance J, Miller D. Selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(10):923–31.
66. Zhang X, Donnan P, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2017;1(18):256.
67. Lapi F, Azoulay L, Yin H, et al. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ*. 2013;346:e8525.
68. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Medicines Evidence Commentary. Risk of acute kidney injury with concurrent use of antihypertensives and NSAIDs. 2013.

69. McPherson M, Cimino N. Topical NSAID Formulations. *Pain Med.* 2013;14(Suppl 1):S35-39.
70. Derry S, Wiffen P, Kalso E, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;5:CD008609.
71. Evans J, McMahon A, McGilchrist M, et al. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case- control study. *BMJ.* 1995;311(6996):22-6.
72. Zeng C, Wei J, Persson M, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sport Med.* 2018;52(10):642-50.
73. Hochberg M, Altman R, April K, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res.* 2012;64(4):465-74.
74. Bruyère O, Cooper C, Pelletier J, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(Suppl 4):S3-11.
75. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1145-55.
76. Zhang W, Doherty M, Leeb B, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2007;66(3):377-88.
77. National Clinical Guideline Centre (UK). Osteoarthritis: Care and Management in Adults. National Institute for Health and Care Excellence (UK), editor. London; 2014.
78. Mcalindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2014;22(3):363-88.
79. Rafanan BJ, Valdecañas B, Lim B, et al. Consensus recommendations for managing osteoarthritic pain with topical NSAIDs in Asia-Pacific. *Pain Manag.* 2018;8(2):115-28.
80. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2004;329(7461):324.
81. Mason L, Moore RA, Edwards JE, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: Systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2004;5:28.
82. de Groot AC, Roberts DW. Contact and photocontact allergy to octocrylene: A review. *Contact Dermatitis.* 2014;70(4):193-204.
83. Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: Incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf.* 2002;25(5):345-72.
84. Loh T, Cohen P. Ketoprofen-induced photoallergic dermatitis. *Indian J Med Res.* 2016;144(6):803-6.

