



## Sospesa la nimesulide in Irlanda

**Data** 17 maggio 2007  
**Categoria** epatologia

L'Ente regolatorio irlandese per i farmaci ha sospeso con effetto immediato la commercializzazione della nimesulide in formulazione orale per tossicità epatica.

Reazioni avverse rare ma gravi sono state descritte in relazione all'assunzione di nimesulide e lo stesso Irish Medicines Board (IMB) ha avvertito in precedenza i medici di tale rischio. All' IMB sono giunte segnalazioni dal National Liver Transplant Unit al St. Vincent's University Hospital di 6 pazienti che hanno richiesto un trapianto di fegato dopo aver assunto nimesulide. Da quando nel 1995 la nimesulide è stata registrata in Irlanda, ci sono state 53 segnalazioni di reazioni avverse epatiche tra cui 9 casi di insufficienza epatica acuta, 6 dei quali segnalati dal National Liver Transplant Unit. Tre casi sono esitati nella morte del paziente e IMB sarebbe al corrente di un quarto caso.

**Fonte:** [http://www.imb.ie/uploads/documents/682670\\_Nimesulide\\_Press\\_Statement\\_Final\\_140507.pdf](http://www.imb.ie/uploads/documents/682670_Nimesulide_Press_Statement_Final_140507.pdf)

### Commento di Luca Puccetti

Un lavoro comparso sul New England Journal of Medicine (1) definisce l'epatotossicità in base ai seguenti criteri:

- livelli di alanina-aminotrasferasi (ALT) superiori di 3 volte il limite superiore della norma
- livelli di fosfatasi alcalina (ALP) superiori di 2 volte il limite superiore della norma
- oppure livelli di bilirubina totale (TBL) superiori di 2 volte il limite superiore della norma con aumento dei livelli di ALT o ALP

I Farmaci che inducono epatotossicità in base al tipo di danno sono:

#### Epatocellulare

(E' presente un aumento iniziale predominante di ALT, 3 volte oltre il limite superiore della norma)

Acarbose, Acido valproico, Allopurinolo, Amiodarone, Antiretrovirali, Baclofen, Bupropione, Erbe medicinali (es. camedrio, kava kava), FANS, Fluoxetina, Isoniazide, Ketoconazolo, Lisinopril, Losartan, Metotrexato, Omeprazolo, Paracetamolo, Paroxetina, Pirazinamide, Rifampicina, Risperidone, Sertralina, Statine, Tetraciline, Trazodone

#### Colestatico

(E' presente un aumento iniziale predominante di ALP, 2 volte il limite superiore della norma)

Amoxicillina + acido clavulanico, Antidepressivi triciclici, Clopidogrel, Clorpromazina, Contraccettivi orali, Eritromicina, Estrogeni, Fenotiazine, Irbesartan, Mirtazapina, Steroidi anabolizzanti, Terbinafina

#### Misto

(E' presente un aumento sia di ALT che di ALP, 2 volte il limite superiore della norma)

Amitriptilina, Azatioprina, Captopril, Carbamazepina, Ciproptadina, Clindamicina, Enalapril, Fenitoina, Fenobarbital, Flutamide, Nitrofurantoina, Sulfonamidi, Trazodone, Trimetoprim + sulfametossazolo, Verapamil

L'epatotossicità iatrogena viene raramente segnalata, ma è difficile determinarne la reale incidenza, in quanto essa spesso non viene riconosciuta o, se riconosciuta, non viene segnalata e non c'è un adeguato follow-up.

In Francia un gruppo di medici addestrato per riconoscere e segnalare l'epatotossicità iatrogena, ha riscontrato un'incidenza di circa 14/100.000 abitanti/anno, che è 16 volte quello riportato spontaneamente in Francia, con il 12% di pazienti che sono stati ospedalizzati ed il 6% che sono deceduti (3). Nella maggior parte dei casi non esiste un trattamento efficace se non quello di sospendere la terapia con il farmaco sospettato ed effettuare una terapia generale di supporto. Le uniche eccezioni sono rappresentate dall'N-acetilcisteina utile nell'overdose da paracetamolo (4) e la somministrazione endovenosa di carnitina nel danno mitocondriale da valproato (5). Negli Stati Uniti l'epatotossicità iatrogena è la causa principale di insufficienza epatica acuta fra i pazienti che necessitano di un trapianto di fegato, considerato che il farmaco più spesso implicato è il paracetamolo spesso per overdose sia intenzionale che non intenzionale(6).

Segnalazioni di reazioni avverse in relazione ad assunzione di prodotti a base di nimesulide non sono certamente una novità.

Nei primi mesi del 2002 Finlandia e Spagna hanno assunto un provvedimento di ritiro dal commercio delle specialità contenenti nimesulide a causa di segnalazioni di reazioni avverse a livello epatico verificatesi in pazienti che assumevano il farmaco. In Finlandia, dal gennaio 1998, si sono verificati 66 casi di danno epatico; di questi, 2 hanno richiesto un trapianto di fegato e in un caso il paziente è deceduto. In Italia non sono state adottate misure restrittive, ed



è stata inviata a medici e farmacisti una nota informativa e di richiamo all'uso appropriato del farmaco. Sempre nello stesso anno, la Finlandia aveva chiesto all'Agenzia Europea per la valutazione dei Farmaci (EMA) una rivalutazione del rapporto rischio/beneficio della nimesulide per uso sistemico alla luce degli eventi verificatisi. Il Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) nel Dicembre 2003 ha prodotto un parere (7) in cui è stato affermato che "il rapporto beneficio/rischio dei farmaci contenenti nimesulide per uso sistemico e topico è favorevole" e che la frequenza stimata di reazioni avverse a livello epatico è estremamente bassa. Tuttavia a causa delle notevoli differenze esistenti in molti paesi dell'Unione Europea a riguardo alla posologia e alle indicazioni d'uso nelle varie fasce di popolazione, in particolare in età pediatrica, il CPMP ha fornito le direttive per l'armonizzazione delle schede tecniche delle specialità contenenti nimesulide dei vari paesi della Comunità:

le [b]indicazioni d'uso per le formulazioni destinate ad un impiego sistemico[/b] devono essere limitate a:

- trattamento del dolore acuto;
- trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa;
- trattamento della dismenorrea primaria.

per le formulazioni ad uso topico:

- trattamento sintomatico del dolore associato a distorsioni e tendiniti traumatiche acute.

la [b]posologia massima giornaliera non deve superare 100 mg x 2 volte al giorno[/b]

la [b]durata del trattamento deve essere il più breve possibile, in relazione alle condizioni cliniche del paziente[/b]

il [b]farmaco non deve essere utilizzato[/b]:

- nei bambini;
- nelle donne nel terzo trimestre della gravidanza e in allattamento;
- nei pazienti con ridotta funzionalità epatica, con sintomi di danno epatico o che assumono altri farmaci epatotossici;
- nei soggetti che fanno abuso di alcolici

La scelta di controindicare l'uso della nimesulide nei bambini deriva, dalle limitate prove di efficacia e sicurezza del farmaco in ambito pediatrico che ne avevano motivato la mancata registrazione in Inghilterra, Francia e Germania nei bambini.

Il meccanismo del danno epatico non è affatto chiaro anche se sembra giocare un ruolo importante lo stress ossidativo e il danno mitocondriale che avvierebbero processi apoptotici (8).

La durata del trattamento e la concomitanza di condizioni di epatopatie o l'abuso di alcol favoriscono l'insorgenza delle reazioni avverse a livello epatico a seguito dell'assunzione di antinfiammatori in genere.

E' comunque da considerare che farmaci molto utilizzati, come il diclofenac ad esempio, non sono immuni dal porsi in relazione con la comparsa di reazioni avverse a livello epatico, come emerso anche nello studio MEDAL (9). Lo stesso paracetamolo è uno delle principali cause di trapianto epatico in USA e non solo per avvelenamento, ma anche per utilizzo coerente con il rispetto delle dosi massime quotidiane raccomandate (10).

## Referenze

- 1) N Engl J Med 2006; 354: 731-739
- 2) Semin Liver Dis 2002; 22: 145-155.
- 3) Hepatology 2002; 36: 451-455.
- 4) Hepatology 2005; 41: 1179-1197.
- 5) Neurology 2001; 41: 1405-1409.
- 6) Lee WM. Drug-induced acute liver failure in the United State 2005: results from the U.S. Acute Liver Failure Study Group. FDA-PhRMA-AASLD Hepatotoxicity Steering Committee meeting 28 January 2005.
- 7) <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/nimesulide/172404en.pdf>
- 8) Free Radic Biol Med. 2006; 40(3):420-9
- 9) <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2888>
- 10) <http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=2507>