

Al Segretario della FIMMG Regionale  
Via Teodosio 33  
20131 MILANO

Al Segretario dello SNAMI Regionale  
Via Beatrice D'Este 10  
20122 MILANO

Al Segretario della CUMI Regionale  
Via Tonale 29 F  
23100 SONDRIO

Al Segretario del SUMAI Regionale  
Via dei Grimani, 11  
20146 MILANO

Al Segretario di Federazione Medici  
Via Pio II 3  
20153 MILANO

Al Segretario CIPE  
Largo dei Lombardi, 4  
00185 ROMA

Oggetto: Nimesulide ed epatotossicità.

Con riferimento ai provvedimenti di sospensione della commercializzazione dei farmaci a base di nimesulide adottati dall'Agenzia del Farmaco Irlandese, l'AIFA ha anticipato l'articolo di approfondimento sul profilo di sicurezza di detti farmaci, di prossima pubblicazione sul BIF, che si allega alla presente, affinché la sua diffusione presso gli operatori sanitari interessati contribuisca a fare maggiore chiarezza rispetto alle notizie già diffuse dalla stampa sull'argomento.

Distinti saluti.

Il Dirigente  
(Luca Morlino)

Referente: AlmaLisa Rivolta tel. 02-67653348

# FARMACOVIGILANZA

## Nimesulide ed epatotossicità

### Background

La nimesulide è un farmaco antinfiammatorio non steroideo indicato per il trattamento del dolore acuto, della dismenorrea primaria e per il trattamento sintomatico dell'osteoartrite dolorosa. È disponibile solo su prescrizione medica.

Il 15 maggio 2007, l'Agenzia del Farmaco Irlandese ha deciso di sospendere immediatamente la commercializzazione dei farmaci contenenti nimesulide. Tale decisione è stata presa a seguito della segnalazione da parte della National Liver Transplant Unit dell'ospedale St. Vincent di sei casi di insufficienza epatica grave che hanno richiesto il trapianto di fegato e di una revisione complessiva delle segnalazioni pervenute all'Agenzia irlandese. La stessa Agenzia ha anche richiesto una rivalutazione del profilo di sicurezza della nimesulide al Comitato per i medicinali ad uso umano (CHMP), dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). La sicurezza della nimesulide relativamente al rischio di epatotossicità era stata già rivalutata dal CHMP ad aprile 2002. All'epoca il CHMP concluse che il profilo beneficio/rischio della nimesulide rimaneva positivo purché venissero modificate le raccomandazioni d'uso. Questa conclusione fu sostenuta dalla Commissione Europea che pubblicò la decisione legalmente vincolante ad aprile 2004 e le informazioni del prodotto furono modificate per controindicare il suo uso in pazienti con insufficienza epatica e per includere avvertenze sul rischio di epatiti, epatiti fulminanti (inclusi casi fatali), ittero e colestasi e per limitare la dose orale giornaliera a un massimo di 200 mg/die.

A seguito della sospensione da parte dell'Irlanda, è stata avviata una nuova procedura di *referral*<sup>1</sup> durante la quale tutti i dati disponibili, inclusi eventuali dati aggiuntivi provenienti dai Centri trapianti degli Stati Membri, verranno rivisti dal CHMP che esprimerà la propria opinione sul mantenimento in commercio, o su una sospensione o revoca della nimesulide, nella riunione di luglio.

### Analisi dei dati italiani

In Italia la nimesulide è stata autorizzata all'immissione in commercio nel 1985 ed attualmente risultano autorizzate 48 specialità medicinali contenenti nimesulide ad uso orale, mentre altri 4 prodotti sono autorizzati anche in supposte. Si tratta inoltre dell'antinfiammatorio maggiormente utilizzato in Italia.

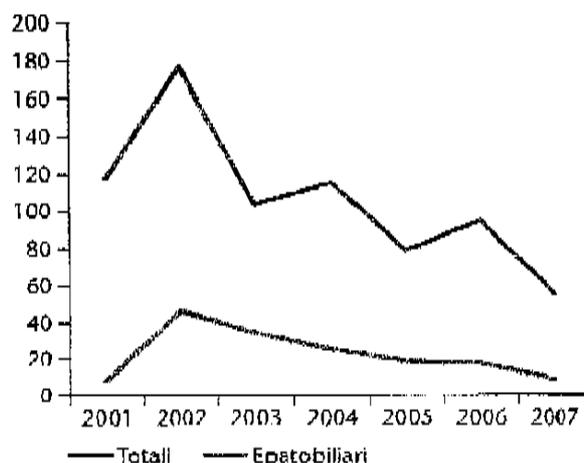
Nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza sono inserite 738 segnalazioni di sospette reazioni avverse (ADR) alla nimesulide insorte tra il 1 gennaio 2001 al 17 maggio 2007; di queste segnalazioni 360 (48,8%) sono costituite da casi gravi, 19 (2,6%) sono state fatali.

Le segnalazioni di ADR alla nimesulide, sia le totali sia quelle epatiche, hanno avuto un picco intorno al 2002, probabilmente per effetto del primo *referral*, ed in seguito sono andate progressivamente diminuendo (figura 1).

In merito alla distribuzione per sesso, 438 casi riguardano le donne e 298 gli uomini; in due casi non è stato ri-

**“La sicurezza della nimesulide relativamente al rischio di epatotossicità era stata già rivalutata dal CHMP ad aprile 2002”**

Figura 1 - Distribuzione delle reazioni avverse totali ed epatobiliari per anno di insorgenza.



## 2 FARMACOVIGILANZA

portato il sesso nella scheda di segnalazione. La distribuzione per fascia d'età nei pazienti > di 12 anni mostra che 29 casi sono relativi alla fascia 13-18 anni, 248 alla fascia 19-40 anni, 234 alla fascia 41-60 anni, 110 alla fascia 61-70 anni, 79 alla fascia 71-80 anni ed infine 30 sono relative a pazienti > di 80 anni.

La tabella I riporta i decessi e le ADR associate all'uso di nimesulide secondo la classe sistemico-organica coinvolta. I dati mostrano come i disordini epatobiliari risultino la terza causa più frequente di ADR associata all'uso di tale farmaco.

Centodieci segnalazioni riguardano reazioni epatobiliari: di queste 9 casi sono stati fatali, 70 gravi, 10 non gravi ed in 13 la gravità non è stata riportata.

In merito alla tipologia di epatopatia conseguente all'uso di nimesulide, le principali reazioni gravi segnalate (e codificate con MedDRA versio-

ne 10.0) sono state epatite acuta (31), epatite (15), epatite colestatica (12), epatite fulminante (6).

L'uso della nimesulide nella maggioranza dei casi è stato di breve durata (da 1 a 8 giorni), le esposizioni superiori al mese sono state molto limitate. In 20 casi gravi oltre alla nimesulide era riportata la presenza di altri farmaci sospettati di aver causato la reazione, mentre in 29 segnalazioni era riportato l'uso concomitante di altri medicinali. In entrambi i casi spesso la nimesulide era associata ad altri medicinali potenzialmente in grado di dare epatotossicità quali ad esempio paracetamolo, antibiotici macrolidi o altri FANS.

È stata effettuata una valutazione del nesso di causalità per ogni caso grave o fatale utilizzando l'algoritmo di Naranjo<sup>2</sup> in base al quale solo 1 dei 9 decessi segnalati risulta probabile. Si tratta di un uomo di 69 anni che prese 100 mg/die di nime-

Tabella I - Nimesulide: distribuzione delle reazioni avverse per classe sistemico-organica.

Classe sistemico-organica	ADR				Totale (%)
	Decessi	Gravi	Non gravi	Non indicato	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	3	164	118	72	357 (48,4)
Patologie gastroenteriche	6	76	40	26	148 (20,1)
Patologie epatobiliari					
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	2	15	18	20	55 (7,5)
Esami diagnostici	0	17	7	13	37 (5)
Patologie del sistema emolinfopoietico	1	30	1	4	36 (4,9)
Patologie del sistema nervoso	2	11	13	8	34 (4,6)
Patologie renali e urinarie	5	17	6	6	34 (4,6)
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	2	15	5	10	32 (4,3)
Patologie vascolari	2	7	6	3	18 (2,4)
Disturbi del sistema immunitario	0	10	3	3	16 (2,2)
Patologie dell'occhio	0	1	4	6	11 (1,5)
Disturbi psichiatrici	0	2	3	5	10 (1,4)
Patologie cardiache	0	4	4	2	10 (1,4)
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1	0	1	4	6 (0,8)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	0	4	2	1	7 (0,9)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0	0	3	2	5 (0,7)
Patologie congenite, familiari e genetiche	0	2	1	0	3 (0,4)
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0	1	1	1	3 (0,4)
Infezioni ed infestazioni	0	0	0	2	2 (0,3)
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	0	1	0	0	1 (0,1)
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0	1	0	0	1 (0,1)
<b>TOTALE (%)</b>	<b>17 (2,6)</b>	<b>360 (48,8)</b>	<b>211 (28,6)</b>	<b>148 (20,1)</b>	<b>738 (100)</b>

## bollettino d'informazione sui farmaci

3

sulide in modo saltuario per 7 mesi per dolore. Iniziò l'assunzione di nimesulide il 1 agosto 2002 e manifestò un'epatite acuta il 14 marzo 2003.

L'attribuzione di un nesso causale "probabile" è invece più frequente per le segnalazioni gravi (23 probabili, 19 possibili).

Tabella II - Consumo di nimesulide in Italia nell'anno 2006

	SSN	Privato	Totale
DDD/1000 ab die	7,2	10,5	17,7
DDD totali	154.971.320	225.338.190	380.309.510
Pezzi	10.347.304	15.050.998	25.398.302

Fonte: elaborazione OsMed

Tabella III - Consumo dei principali FANS (DDD) nel periodo 2004-2006

Principio attivo	DDD 2004	DDD 2005	DDD 2006
Nimesulide	372.345.958	383.228.513	388.946.688
Diclofenac	107.704.548	114.229.369	121.445.123
Ketoprofene	94.128.365	109.081.397	117.581.116
Ibuprofene	78.414.703	88.516.311	94.095.076
Naproxene	61.829.476	62.571.992	56.549.898
Etoricoxib	70.682.230	48.190.380	55.397.100
Piroxicam	52.944.725	51.985.601	47.741.285
Celecoxib	82.760.620	36.641.960	31.917.300
Meloxicam	24.609.786	33.038.267	31.095.553
Aceclofenac	19.429.400	26.807.055	27.112.030

Come già detto, la nimesulide è l'antinfiammatorio più usato in Italia; infatti per l'anno 2006 la prevalenza d'uso è stata pari al 6%, e si stima che gli utilizzatori con spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) siano stati 3.525.103 con un consumo annuo di 2,9 confezioni per utilizzatore corrispondente a 44 DDD per utilizzatore. Questi dati non sono comunque esaustivi, perché, come riportato nella tabella II, la quota di consumo della nimesulide con spesa a carico del SSN è minore rispetto al consumo privato che è aumentato dal 2000 al 2006 di circa il 34%, probabilmente per effetto della nota AIFA 66 e della disponibilità del generico (con prezzo inferiore). Nella tabella II vengono presentate le principali caratteristiche del consumo di nimesulide in Italia per l'anno 2006.

Il confronto dell'uso della nimesulide con quello degli altri FANS è riportato nella tabella III, mentre la tabella IV mostra come, a causa degli alti consumi, i tassi di segnalazione di ADR alla nimesulide sono molto bassi.

Reazioni epatiche sono state segnalate anche con altri FANS sebbene in modo molto più sporadico. Nella figura 2 viene riportato il confronto del numero delle segnalazioni totali ed epatiche a nimesulide, diclofenac, ibuprofene, ketoprofene e ketotolac, mentre nella tabella V è riportata in valore percentuale la distribuzione delle reazioni segnalate per classe sistemico-organica per ogni principio attivo nel periodo gennaio 2001-maggio 2007.

I dati nazionali confermano per la nimesulide un profilo di maggiore epatotossicità, rispetto alle altre molecole considerate, anche se si tratta di reazioni molto rare.

I dati indicano anche una quota non trascurabile di reazioni gravi gastrointestinali.

Tabella IV - Tasso di segnalazione di reazioni avverse a nimesulide per milione di DDD

	2004		2005		2006	
	Tutte	Gravi	Tutte	Gravi	Tutte	Gravi
Nimesulide	0,31	0,20	0,20	0,14	0,28	0,16
Ketorolac	0,91	0,41	1,27	1,00	1,58	1,02
Ketoprofene	0,61	0,23	0,54	0,25	0,47	0,23
Diclofenac	0,51	0,29	0,39	0,18	0,54	0,30
Ibuprofene	0,36	0,15	0,36	0,22	0,43	0,16

## 4 FARMACOVIGILANZA

Figura 2 - Numero segnalazioni totali ed epatobiliari per nimesulide e adatti (FANS) (gennaio 2001-maggio 2007)

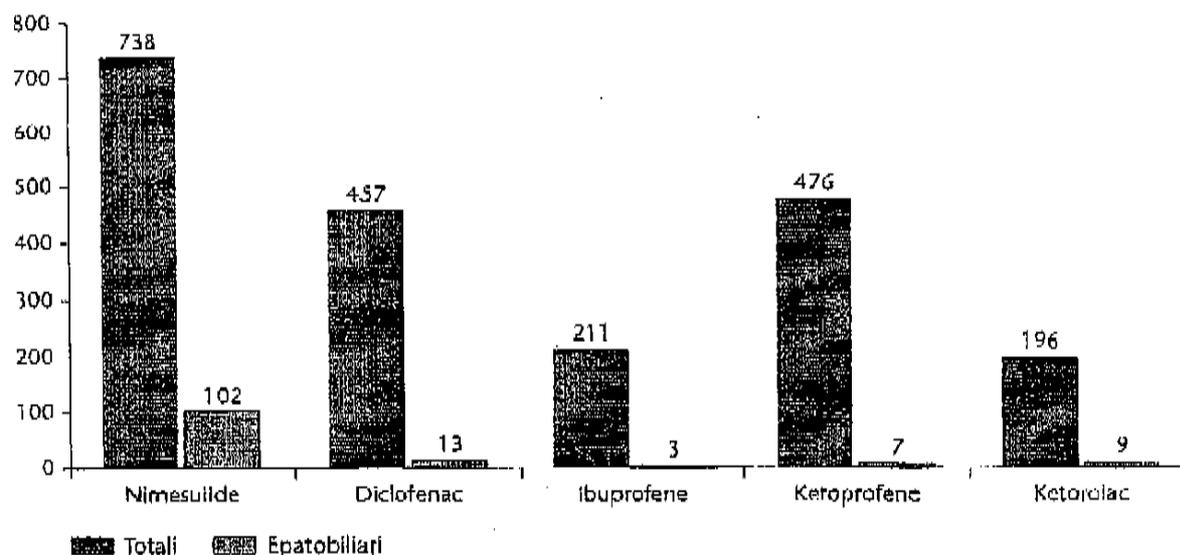


Tabella V - Distribuzione delle reazioni avverse per classe sistemico-organica e per principio attivo in valore percentuale

Classe sistemico-organica	ADR (%)				
	Nimesulide	Diclofenac	Ibuprofene	Ketoprofene	Ketorolac
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	48,4	44	61,6	63	37,2
Patologie gastroentericali	20,1	28,2	17,1	17,9	35,2
Patologie epatobiliari	13,7	2,8	1,4	1,5	4,6
Patologie sistemiche e condizioni relative alla via di somministrazione	7,5	11,8	8,5	9,2	6,1
Esami diagnostici	5	1,3	0,5	2,3	2
Patologie sistema emolinfopoietico	4,9	5,5	3,3	2,3	11,7
Patologie del sistema nervoso	4,6	5,9	4,7	4	5,6
Patologie renali ed urinarie	4,6	6,6	1,9	1,3	6,6
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	4,3	10,7	8,1	8,2	7,7
Patologie vascolari	2,4	6,1	3,8	4,2	6,1
Disturbi del sistema immunitario	2,2	7,7	0,9	2,7	2,6
Patologie dell'occhio	1,5	3,7	4,7	3,2	-
Patologie cardiache	1,4	3,1	2,4	1,3	2,6
Disturbi psichiatrici	1,1	2,8	1,4	1,3	3,1
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	1,2	-	1,4	0,4	-
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	0,9	0,9	0,9	1,3	1
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0,7	1,1	-	-	-
Patologie congenite, familiari e genetiche	0,4	-	-	0,2	-
Patologie dell'orecchio e del labirinto	0,4	0,9	0,9	0,4	-
Infezioni e infestazioni	0,3	0,4	-	0,8	2
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	0,1	0,7	-	0,8	0,5
Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali	0,1	0,7	-	-	-

## bollettino d'informazione sui farmaci

5

In conclusione i dati italiani:

- 1) confermano la maggiore epatotossicità rispetto agli altri antinfiammatori;
- 2) confermano che le reazioni epatiche sono comunque molto rare;
- 3) suggeriscono l'ipotesi di una reazione idiosincrasica a causa della breve durata del trattamento;
- 4) sembrano indicare, per la presenza di altri farmaci sospetti e/o concomitanti potenzialmente in grado di dare reazioni epatiche, una "percezione" di innocuità della nimesulide;
- 5) confermano infine la necessità di identificare ulteriori soluzioni regolatorie diverse e più efficaci di quelle adottate nel corso del precedente *referral*, dato che la nimesulide continua ad essere prescritta a pazienti con

controindicazioni (pregresse epatiti, storia di abuso di alcool, uso concomitante di farmaci epatotossici).

Gli Stati Membri stanno collaborando con l'EMEA nel fornire tutti i dati disponibili, compresi quelli richiesti ai Centri nazionali di trapianto, al fine di consentire al CHMP la valutazione di questo rilevante problema di sicurezza. *Chf*

### Bibliografia

1. Art. 107 (2) della Direttiva 2001/83/CE, G.U. n. L311 del 28/11/2001 come modificato dalla Direttiva 2004/27/CE, G.U. n. L36 del 30/04/2004.
2. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-40.