

## Il quadro italiano dopo la sospensione della nimesulide in Irlanda

### LA PREMESSA IRLANDESE

Il 15 maggio 2007, l'Agenzia del farmaco irlandese ha deciso di sospendere 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 Dublino di 6 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 a uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea del farmaco (EMA).

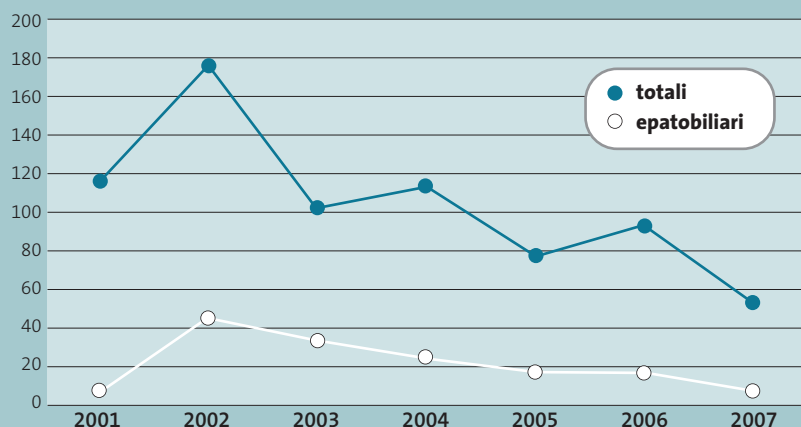
Gli stati membri stanno collaborando nel fornire tutta la documentazione disponibile al fine di consentirne la valutazione e la successiva emanazione di una opinione nei prossimi mesi.

### LE SEGNALAZIONI DI SOSPETTE REAZIONI AVVERSE IN ITALIA

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

zato dal 1985 è l'antinfiammatorio più utilizzato in Italia. A seguito della sospensione del farmaco in Irlanda sono state analizzate tutte le segnalazioni di sospette reazioni avverse alla nimesulide presenti nella Rete nazionale di farmacovigilanza. Tra il primo gennaio 2001 e il 17 maggio 2007 risultano presenti 738 segnalazioni di sospette reazioni

### DISTRIBUZIONE DELLE REAZIONI AVVERSE TOTALI ED EPATOBILIARI PER ANNO DI INSORGENZA



### SEGNALAZIONI DI REAZIONI AVVERSE DA NIMESULIDE (2001-2007)

Classe sistemico-organica	Decessi	Gravi	Non gravi	Non indicato	Totale (%)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	3	164	118	72	357 (48,4)
Patologie gastrointestinali	6	76	40	26	148 (20,1)
Patologie epatobiliari	9	70	10	13	102 (13,8)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	2	15	18	20	55 (7,5)
Esami diagnostici	0	17	7	13	37 (5,0)
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	4	4	9 (1,2)
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 e 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>19 (2,6%)</b>	<b>360 (48,8%)</b>	<b>211 (28,6%)</b>	<b>148 (20,1%)</b>	<b>738 (100)</b>

avverse insorte a seguito di assunzione di nimesulide, di queste 360 (48,8%) si riferiscono a casi gravi, 19 dei quali (2,6%) fatali. Nel grafico a pagina 7 è riportato l'andamento delle segnalazioni per anno: si nota come dopo un picco registrato nel 2002, probabilmente per effetto del precedente segnale al riguardo, il numero sia delle segnalazioni totali sia di quelle epatiche è andato progressivamente diminuendo. Il maggior numero di casi riguarda le donne (438) mentre quelli relativi agli uomini sono 298; in due casi non è stato riportato il sesso nella scheda di segnalazione.

La tabella di pagina 7 riporta invece i decessi e le reazioni avverse associate all'uso di nimesulide secondo il tipo di patologia. I dati mostrano come i disturbi epatobiliari siano la terza causa più frequente di reazione avversa associata all'uso del farmaco.

Come si vede 102 segnalazioni riguardano una reazione epatobiliare, delle quali 9 casi sono stati fatali, ma solo in uno di questi il nesso di causalità è stato ritenuto "probabile"; in tutti gli altri decessi la presenza di condizioni concomitanti e/o di altri farmaci faceva considerare il nesso causale come "possibile".

Delle restanti segnalazioni epatobiliari 70 erano gravi, 10 non gravi e in 13 la gravità della reazione avversa non era riportata. Per quanto riguarda il tipo di epatopatia conseguente all'uso di nimesulide, le principali reazioni gravi segnalate sono state: epatite acuta (31 casi), epatite (15), epatite colestatica (12) ed epatite fulminante (6). L'attribuzione di un nesso causale "probabile" è più frequente per le segnalazioni gravi (23 probabili e 19 possibili). L'uso della nimesulide nella maggioranza dei casi è stato di breve durata (da 1 a 8 giorni), le esposizioni superiori al mese di terapia sono state molto limitate. In 20 casi gravi oltre alla nimesulide era in corso un trattamento con altri farmaci sospettati di aver causato la reazione, mentre in 29 segnalazioni era indicato l'uso concomitante di altri medicinali.

#### AZIONI INSUFFICIENTI

Il rischio di epatotossicità da nimesulide era stato già rivalutato dal CHMP nell'aprile 2002, con scarso effetto però delle precedenti azioni regolatorie. All'epoca il CHMP concludeva che il profilo beneficio/rischio del farmaco rimaneva positivo purché venissero modificate le raccomandazioni d'uso. A seguito della decisione della Commissione

### CONSUMO DI NIMESULIDE IN ITALIA NELL'ANNO 2006

	SSN	Privato	Totale
<b>DDD/1.000 abitanti die</b>	7,2	10,5	17,7
<b>DDD totali</b>	154.971.320	225.338.190	380.309.510
<b>Pezzi venduti</b>	10.347.304	15.050.998	25.398.302

Fonte: elaborazione OsMed

europea del 2004 le informazioni del prodotto sono state modificate per controindicare l'uso della nimesulide nei 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.

Ciononostante le schede di segnalazione di sospette reazioni avverse rivelano situazioni nelle quali il farmaco è stato usato con scarsa aderenza alle modalità previste negli stampati aggiornati. Si può in buona sostanza ipotizzare una sorta di percezione di innocuità del farmaco avvalorata anche dal grande consumo che se ne fa, con spesa a carico del SSN ma ancor di più con spesa privata, come si vede nella tabella sopra. Rispetto agli altri antinfiammatori, le segnalazioni di reazioni avverse epatobiliari insorte tra il 2001 e maggio 2007 sono state il 13,8% per la nimesulide, il 2,8% per il diclofenac, l'1,4% per l'ibuprofene e il 4,6% per il ketoprofene. La nimesulide ha quindi un maggiore profilo di epatotossicità anche se si tratta di casi molto rari dovuti probabilmente a un'idiosincrasia al farmaco, vista l'insorgenza dopo trattamenti molto brevi.

#### COME COMPORTARSI

Ci sono varie alternative terapeutiche alla nimesulide, ma va considerato che, a fronte di un profilo di tollerabilità epatica migliore, altre molecole sono caratterizzate da problemi di sicurezza a carico di altri organi o apparati (per esempio gastrolesività, effetti cardiovascolari eccetera).

La scelta del farmaco va fatta rispetto alle caratteristiche del singolo paziente dopo un'attenta valutazione del rapporto beneficio/rischio, tenuto conto delle condizioni cliniche complessive e delle altre terapie in atto.

L'AIFA continua a monitorare la situazione e ribadisce l'importanza della segnalazione spontanea, invitando gli operatori sanitari a segnalare le sospette reazioni avverse al responsabile di farmacovigilanza della struttura di appartenenza.

**REAZIONI** bollettino bimestrale di farmacovigilanza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - anno 1 - numero 4 - luglio 2007

**Direttore responsabile:** Mauro Venegoni

#### Comitato di redazione

Antonio Addis, Pietro Dri, Pietro Folino, Linda Pierattini, Carmela Santuccio, Roberto Satolli, Valeria Severi, Laura Sottosanti, Carlo Tomino, Giuseppe Traversa

**Segreteria di redazione:** Chiara Acquani

#### Hanno contribuito a questo numero:

Centri regionali di farmacovigilanza di Campania, Emilia-Romagna, Lombardia, Sicilia, Toscana e Veneto Giancarlo Biasini, Anita Conforti, Carmela Macchiarulo, Ilaria Meneghelli, Ugo Moretti, Paolo Porcelli, Lorian Tartaglia

**Grafica:** Chiara Gatelli, Simona De Marco

**Editore:** Zadig, Via Calzecchi 10, 20133 Milano

#### Stampa

GECA - Cesano Boscone (Milano)

La rivista viene inviata gratuitamente agli operatori sanitari che hanno segnalato una reazione avversa. Chi volesse ricevere a casa copia cartacea della rivista può farlo registrandosi nel sito <http://aifa.progettoecce.it>, seguendo le istruzioni, oppure può inviare i propri dati completi di nome, cognome, indirizzo (con via, CAP, città e provincia) ed ente di riferimento all'AIFA, via della Sierra Nevada 60, 00144 Roma. La versione stampabile della rivista (file PDF) è disponibile nel sito [www.agenziafarmaco.it](http://www.agenziafarmaco.it).

Registrazione al Tribunale di Milano n. 95 del 20/02/2007

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Zadig srl per la spedizione della presente pubblicazione. Ai sensi del DLGS 196/03 è possibile in qualunque momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati, o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a Zadig srl, responsabile dati, via Calzecchi 10, 20133 Milano.