REPÚBLICA DE CUBA

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS (CECMED)

COMUNICACIÓN DE RIESGO No. 07/2022

ACTUALIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE NIMESULIDA

La nimesulida es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE) utilizado para el tratamiento del dolor leve a moderado y como antipirético. Está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la nimesulida, al ácido acetilsalicílico u otros AINEs; no se debe administrar en pacientes con hemorragia gastrointestinal activa o úlcera gastroduodenal en fase activa, citopenias, insuficiencia cardiaca, renal o hepática e hipertensión arterial severa; no se debe administrar en niños menores de 12 años; ni durante la lactancia; ni el tercer semestre de embarazo. [1]

En los últimos años se han reportado trastornos hepáticos graves asociados a su uso que llevaron a la suspensión de su comercialización en distintos países. [2] Los efectos indeseables conocidos de la nimesulida son dispepsia, pirosis, náuseas, vómitos, diarrea y dolor en epigastrio de leve intensidad, erupción cutánea de tipo alérgico, prurito, eritema y edema facial, necrosis epidérmica y casos muy aislados de síndrome de Stevens-Johnson. Existen reportes de casos aislados compatibles con el síndrome de Reye. Además, vértigo, somnolencia, hiperexcitabilidad, otros desórdenes del sueño, sensibilidad y cefalea; úlceras pépticas, sangrado y perforación gastrointestinal; aumento de las enzimas hepáticas, hipertensión arterial. [3]

[1] Nimesulida. Vademécum.es. Disponible en: https://www.vademecum.es/principios-activos-nimesulida-m01ax17-us

[2] Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe. Hepatotoxicidad grave asociada con el uso de nimesulida: Suficiente evidencia para recomendar su retiro del mercado latinoamericano. Red CIMLAC Informa. Marzo 2017; Año IV (5):1-10. Disponible en: http://web2.redcimlac.org/index.php?option=com_content&view=section&layout=blog&id=9&Itemid=89

[3] Nimesulida AMSA. Disponible en: https://mx.prvademecum.com/medicamento/nimesulida-amsa-12677/

La lesión hepática por nimesulida se produce por un mecanismo idiosincrásico metabólico, el cual es independiente de la dosis administrada y dependiente del paciente. La existencia de vías metabólicas aberrantes (prevalencia de la variante metabólica) permite la formación de metabolitos causantes de hepatotoxicidad (4-hidroxi-nimesulida), que se acumulan. Esta teoría queda avalada por un largo período de latencia hasta la aparición de los síntomas en ausencia de manifestaciones alérgicas.

Otro posible mecanismo sería la conversión de antígenos hepáticos en neoantígenos que provocarían una reacción inmunoalérgica por mecanismo inmunológico. Esta teoría queda avalada por la presencia de eosinofilia periférica asociada a eosinofilia tisular.[2, 4] Se señala que el tiempo de latencia para la hepatotoxicidad es impredecible ya que se han descrito casos de hepatitis fatal ocurrida después de 8 meses de tratamiento y otros después de tan solo 5 días. El daño hepático ocurre en los primeros 15 días en el 31% de los casos, entre 16 y 29 días en el 14% y luego de 30 días en el 37% de los reportes. En el 18 % de los casos no se describe relación de temporalidad. [2, 5]

La hepatotoxicidad inducida por medicamentos es un problema de Salud Pública, el daño hepático inducido por medicamentos representa alrededor del 10 % de los casos de fallo hepático agudo a nivel mundial. Los fármacos han alcanzado el primer puesto como causa de fallo hepático fulminante tanto en Estados Unidos como en Europa. [6] Con respecto a la aprobación de su comercialización, nimesulida nunca fue aprobada en Estados Unidos de América, Reino Unido, Canadá, Australia y Nueva Zelanda, debido a la preocupación por su perfil de seguridad. [7]

Entre las agencias europeas de referencia que sí aprobaron su comercialización se encuentran España y Francia, pero ambas posteriormente suspendieron la misma. La medida regulatoria de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) fue una suspensión cautelar de la comercialización en 2002, porque su uso se asoció a un mayor riesgo, según frecuencia y gravedad, de inducir lesiones hepáticas en comparación con otros AINE. Se hizo

[4] Montesinos S, Hallal H, Rausell V, Conesa FJ, López A. Hepatitis aguda por nimesulida. Revista colombiana de gastroenterología. 2001; 24(4)

[5] Nimesulide: patients still exposed to a risk of severe hepatitis. Rev Prescrire. May 2011; 20 (116): 125-6.

[6] Tejada F. Hepatotoxicidad por fármacos. Rev Clín Med Fam 2010; 3 (3): 177-191

[7] International Society of Drug Bulletins (ISDB): Nimesulide must be withdrawn worldwide due to serious liver damage. Comunicado de prensa. Diciembre 2007

hincapié en que estas reacciones fueron de tipo idiosincrásico, no ligadas a la dosis, y por tanto difícilmente predecibles. [8]

En 2011, el Comité Francés de fármaco-economía dio de baja a medicamentos que contenían en su formulación nimesulida de la lista de medicamentos aprobados para reembolso y uso institucional, con la intención de reducir el número de prescripciones. Esto generó que las compañías farmacéuticas suspendieran su venta en Francia a finales del 2013. [9]

Estudios observacionales documentan mayor riesgo de hepatotoxicidad de nimesulida con respecto a otros AINEs. Traversa y colaboradores (2003) realizaron un estudio de caso-control anidado en una cohorte, con el objetivo de comparar la incidencia de hepatotoxicidad aguda de nimesulida en relación a otros AINE. La cohorte incluyó 3 127 hepatopatías, de las cuales 819 usaron AINE y 176 casos de hepatopatías se atribuyeron al consumo de AINE. De los 176 casos, 47 correspondieron a hepatotoxicidad por este fármaco. En comparación con los otros AINE, en todas la hepatopatías la nimesulida presentó mayor tasa de riesgo ajustada por sexo y edad, OR 1.3 (IC 95% 0.7-2.3). [8] El resultado del estudio demostró que el riesgo de daño hepático grave fue casi dos veces mayor en pacientes tratados con nimesulida que en aquellos que utilizaban otros AINES: El Riesgo Relativo estimado ajustado por edad y sexo fue de 1.9 (IC 95% 1,1-3,8). [10]

Donati y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico de casos y controles entre 2010 y 2014, cuyo objetivo fue estimar el riesgo de lesión hepática aguda con nimesulida y otros AINE en relación a controles. El riesgo de presentar una lesión hepática aguda fue mayor en el grupo de AINE que el grupo control (OR ajustada 1.69 IC 95% 1.21-2.37). Los pacientes que usaron nimesulida fueron 30 casos y 184 controles. El riesgo para nimesulida presentó un OR ajustado de 2.1 (IC 95%, 1.28-3.47) en relación a otros AINE, siendo este resultado estadísticamente significativo. [11]

---

[8] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota Informativa Nimesulida: Suspensión cautelar de comercialización. [Consultado julio 2016]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2002/NI_2002-03_nimesulida.htm

[9] Prescrire [Internet]. Spotlight "The anti-inflammatory drug nimesulide has been withdrawn from sale in France, at long last". [Actualizado 1 de marzo de 2014. Consultado julio 2016]. Disponible en: http://english.prescrire.org/en/81/168/49209/0/NewsDetails.aspx

[10] Traversa G., Bianchi C., Abraha I., Menniti- Ippolito F. Venegoni M. Cohort study of hepatotoxicity associated with nimesulida and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. BMJ.2003 Jul 5; 327 (7405):18-22

[11] Donati M, Conforti A, Lenti MC, Capuano A, Bortolami O, Motola D, et al. Risk of acute and serious liver injury associated to nimesulide and other NSAIDs: data from drug-induced liver injury case-control study in Italy. Br J ClinPharmacol. 2016 Jul; 82(1):238-48.

En Francia, la Revue Prescrire publicó una revaluación del perfil de seguridad de nimesulida con base a los reportes de efectos adversos hepáticos brindados por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés), además de una exhaustiva revisión de la literatura y bases de datos europeas de farmacovigilancia. El análisis de los reportes de los 574 casos del CHMP mostró que las lesiones hepáticas (colestasis, ictericia, insuficiencia hepática, hepatitis e incluso la muerte por falla hepática) fueron superiores que para los COX 2. [12]

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA), luego de evaluar la seguridad hepática de nimesulida en 2007 a través del CHMP, determinó que la relación beneficio/riesgo continuaba siendo favorable, y mantuvo la comercialización de nimesulida, a pesar del retiro de circulación establecido por España y Finlandia. Se recomendó que su uso fuera restringido a no más de 15 días, que se removieran las presentaciones conteniendo más de 30 dosis, y se añadió como contraindicación en su prospecto a los pacientes con problemas hepáticos. [13]

Sin embargo, la asociación internacional de boletines de medicamentos (ISBD por sus siglas en inglés) estableció que la conclusión de la EMA fue imprecisa y limitada, pues admitió que la hepatotoxicidad asociada a nimesulida fue superior comparado con el resto de los AINE, y asumió que con las limitaciones citadas se podía utilizar sin preocupación por el riesgo. La ISDB consideró estas medidas ineficaces y juzgó inaceptable comercializar un fármaco con una relación beneficio/riesgo no favorable. [14]

En 2012 la EMA divulgó la conclusión de su revisión sobre la seguridad de nimesulida y determinó que, en comparación a otros AINE, se asoció a mayor riesgo de toxicidad hepática. Sin embargo, la relación beneficio/riesgo se ha mantenido positiva para esta agencia, y se mantuvo el uso para el dolor agudo y la dismenorrea, no así para osteoartritis. [15]

---

[12] Prescrire international. Nimesulide: patients still exposed to a risk of severe hepatitis. Rev Prescrire January 2011; 20(116):125-6.

[13] European Medicines Agency (EMA) [Internet]. Questions and answers on the CHMP recommendation on nimesulide-containing medicines. Doc Red EMEA/430988/2007. London 21 September 2007. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/11/WC500011200.pdf

[14] ISDB News [Internet]. Miselli M. Nimesulide: waiting Godot. 2008 Abril; 22(1). [Consultado julio 2016]. Disponible en: http://www.isdbweb.org/publications/index/newsletter-only-membres

[15] European Medicines Agency (EMA) [Internet]. Assessment report for Nimesulide containing medicinal products for systemic use. London, 2012. 31 pág. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Nimesulide_31/WC500125574.pdf

En otras agencias europeas como Finlandia se suspendió la comercialización de nimesulida,[16] mientras que en Portugal e Italia su comercialización está limitada a no más de 7 o 15 días respectivamente, para el tratamiento del dolor agudo y en dismenorrea, con una dosis máxima diaria de 200mg, y siempre después de la valoración del médico en cada paciente concreto. [17, 18].

De la información obtenida a partir de las Agencias Reguladoras consideradas de referencia regional, entre las que se encuentran Cuba-CECMED, Argentina-ANMAT, Brasil-ANVISA, México-COFEPRIS y Colombia-INVIMA, en el 2017, se destaca que en Cuba nimesulida nunca fue registrada. En 2009, Argentina suspendió la comercialización de todas las especialidades médicas que contenían nimesulida, mientras que Brasil, México y Colombia, contraindicaron su uso en menores de 12 años y emitieron recomendaciones para su uso en la población adulta en los años 2005, 2012 y 2013, respectivamente. [2]

Con respecto a la información recogida de otras agencias latinoamericanas, se reporta que en Perú, Paraguay y Panamá nimesulida se retiró definitivamente del mercado en 2007, 2011 y 2015, respectivamente. [19, 20, 21]. En Uruguay en 1997 se cambió la condición de venta a "medicamento bajo prescripción médica" y en 2003 se retiró el registro de presentaciones de 400 mg. En Chile, en 2004, se retiraron los registros de las presentaciones pediátricas y aquellas formulaciones con potencia superior a 100 mg. En el 2017 el fármaco se retiró totalmente del mercado. [22] En Venezuela, en 2005 y en Ecuador, en 2011 se retiraron las presentaciones para uso pediátrico. [2]

---

[16] Finnish National Agency for Medicines [Internet]. The sale of Nimed, an anti-inflammatory analgesic, is temporarily suspended due to its adverse liver effects. Disponible en: https://www.fimea.fi/web/en/-/the-sale-of-nimed-an-anti-inflammatory-analgesic-is-temporarily-suspended-due-to-its-adverse-liver-effects

[17] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [Internet]. Nimesulide: Restrizione delle indicazioni terapeutiche. Febbraio 2012. Disponible en: http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_nimesulide.pdf

[18] Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) [Internet]. Circular Informativa: Nimesulida – Retirada a indicação terapêutica para o tratamento sintomático da osteoartrose dolorosa. Fevereiro 2012. Disponible en: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1094937/8664844.PDF/e82f6389-3a74-42b4-8fca-ec6c1306db72

[19] Perú. Ministerio de Salud. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas DIGEMID. Alerta n. 45-2007. Suspensión del registro sanitario de los productos que contienen en su composición el principio activo nimesulida. Disponible en: http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2007/ALERTA_45-07.pdf

[20] Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Resolución n. 96 de 21 de febrero de 2011. Ordena el retiro del mercado nacional los productos que contengan el principio activo nimesulida, como monodroga o asociado.

[21] República de Panamá. Ministerio de Salud. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. Resolución n. 571 de 10 de diciembre de 2015. Cancela todos los Registros Sanitarios que contienen como principio activo Nimesulida. Disponible en: http://www.minsa.gob.pa/sites/default/files/publicacion-general/nimesulide.pdf

[22] ISP suspende la distribución y comercialización de medicamentos con nimesulida. Disponible en: https://www.ispch.cl/noticia/isp-suspende-la-distribucion-y-comercializacion-de-medicamentos-con-nimesulida/

En Latinoamérica se han presentado casos de problemas hepáticos asociados con nimesulida, algunos con resultados fatales. Los casos fueron obtenidos a partir de una revisión de la literatura, la Base de Datos VigiBase® [23] y los reportes recibidos en los diferentes centros de farmacovigilancia de los países latinoamericanos. Se registraron un total de 75 casos de hepatotoxicidad inducida por nimesulida, entre 1997 y 2016. De estos, diez resultaron en muerte del paciente; uno por hepatitis fulminante, tres por insuficiencia hepática fulminante, uno por lesión hepática grave (necrosis hepática), dos por falla hepática severa, uno por insuficiencia hepática aguda grave y dos por insuficiencia hepática grave por necrosis extensa y colestasis.

En Cuba, este medicamento no ha sido aprobado en el Cuadro Básico nacional debido a su relación beneficio-riesgo desfavorable ni cuenta con registro sanitario. El Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), como autoridad reguladora nacional realiza el seguimiento de la relación beneficio – riesgo de los medicamentos para identificar aquellos con un perfil de seguridad desfavorable.

En el caso de nimesulida existe una evidencia sólida sobre el riesgo de hepatotoxicidad, se conoce la característica idiosincrática de esta reacción y la posible aparición de reacciones anafilácticas con este medicamento, lo cual las hace impredecibles y no prevenibles. A pesar de que la nimesulida no se encuentra dentro del Cuadro Básico Nacional ni está registrada en el país, es importante que los profesionales sanitarios estén enterados de las medidas de retiro del mercado mundial y regional de este medicamento, debido a su perfil beneficio riesgo desfavorable. Se alerta a los profesionales sanitarios sobre la posible ocurrencia de estos efectos adversos y la necesidad de su reporte en caso de su detección.

EL CECMED SOLICITA QUE ANTE LA DETECCIÓN DE ESTE TIPO DE EVENTOS ADVERSOS SE NOTIFIQUE AL CORREO: vigilancia@cecmed.cu o puede hacerlo en el siguiente enlace https://ram.cecmed.cu/

La Habana, Cuba. 21 de Julio de 2022

[23] VigiBase®, Individual Case Safety Reports (ICSR) database, World Health Organization, International Drug Monitoring Programme.