



REAZIONI AVVERSE EPATICHE

DISTRIBUZIONE DELLE ADR PER SYSTEM ORGAN CLASSES (SOCs) NEL 2016

| MedDRA SOC | 2015 | | 2016 | | Δ % 16-15 |
|--|--------|------|--------|------|--------------|
| | N. | % | N. | % | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | 10.358 | 16% | 9.405 | 15% | -9% |
| Patologie gastrointestinali | 8.289 | 13% | 8.163 | 13% | -2% |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | 8.119 | 13% | 8.137 | 13% | 0% |
| Patologie del sistema nervoso | 5.797 | 9% | 5.297 | 9% | -9% |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | 4.453 | 7% | 4.222 | 7% | -5% |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | 2.976 | 5% | 3.157 | 5% | 6% |
| Esami diagnostici | 2.565 | 4% | 2.821 | 5% | 10% |
| Disturbi psichiatrici | 3.053 | 5% | 2.744 | 4% | -10% |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | 2.295 | 4% | 2.739 | 4% | 19% |
| Patologie vascolari | 2.676 | 4% | 2.492 | 4% | -7% |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | 2.594 | 4% | 1.878 | 3% | -28% |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | 1.702 | 3% | 1.536 | 2% | -10% |
| Patologie cardiache | 1.523 | 2% | 1.432 | 2% | -6% |
| Infezioni ed infestazioni | 1.231 | 2% | 1.317 | 2% | 7% |
| Patologie renali e urinarie | 1.038 | 2% | 1.121 | 2% | 8% |
| Disturbi del sistema immunitario | 1.044 | 2% | 1.089 | 2% | 4% |
| Patologie dell'occhio | 1.079 | 2% | 1.080 | 2% | 0% |
| Patologie dell'orecchio e del labirinto | 786 | 1% | 765 | 1% | -3% |
| Patologie epatobiliari | 693 | 1% | 738 | 1% | 6% |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | 461 | 1% | 642 | 1% | 39% |
| Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi) | 397 | 1% | 554 | 1% | 40% |
| Problemi di prodotto | 303 | 0% | 366 | 1% | 21% |
| Patologie endocrine | 130 | 0% | 187 | 0% | 44% |
| Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali | 63 | 0% | 111 | 0% | 76% |
| Procedure mediche e chirurgiche | 81 | 0% | 100 | 0% | 23% |
| Circostanze sociali | 59 | 0% | 74 | 0% | 25% |
| Patologie congenite, familiari e genetiche | 47 | 0% | 42 | 0% | -11% |
| Totale | 63.812 | 100% | 62.209 | 100% | -3% |

ESTRAZIONE DALLE RNF ANNO 2017

| Segnalazioni per SOC/ART | | | | | | |
|---|---------|-------|-----------|--------------|--------|------|
| SOC: Patologie epatobiliari | | | | | | |
| Data Reazione: dal 01/01/2017 al 31/12/2017 | | | | | | |
| P.A. Sospetti | Decessi | Gravi | Non Gravi | Non Indicato | Totale | Perc |
| PARACETAMOLO | 1 | 26 | 5 | 0 | 32 | 5,9% |
| PACLITAXEL | 0 | 16 | 10 | 0 | 26 | 4,8% |
| GEMCITABINA | 0 | 13 | 5 | 0 | 18 | 3,3% |
| CODEINA FOSFATO | 0 | 13 | 3 | 0 | 16 | 3% |
| RITONAVIR | 1 | 5 | 9 | 0 | 15 | 2,8% |
| OMBITASVIR | 1 | 5 | 9 | 0 | 15 | 2,8% |
| NIVOLUMAB | 1 | 11 | 1 | 0 | 13 | 2,4% |
| METOTREXATO | 0 | 4 | 9 | 0 | 13 | 2,4% |
| DASABUVIR | 1 | 4 | 7 | 0 | 12 | 2,2% |
| GRAZOPREVIR | 0 | 2 | 9 | 0 | 11 | 2% |
| ELBASVIR | 0 | 2 | 9 | 0 | 11 | 2% |
| REGORAFENIB | 0 | 5 | 6 | 0 | 11 | 2% |
| ATORVASTATINA | 0 | 7 | 3 | 0 | 10 | 1,8% |
| FLUOROURACILE | 0 | 4 | 6 | 0 | 10 | 1,8% |
| OXALIPLATINO | 0 | 5 | 5 | 0 | 10 | 1,8% |
| AZATIOPRINA | 0 | 7 | 2 | 0 | 9 | 1,7% |
| ISONIAZIDE | 1 | 2 | 6 | 0 | 9 | 1,7% |
| PAZOPANIB | 0 | 5 | 3 | 0 | 8 | 1,5% |

RILEVANZA CLINICA DELLE ADR EPATICHE

Il fegato presenta notevole suscettibilità ai farmaci, poiché:

- Svolge un ruolo primario nelle trasformazioni metaboliche;
- I farmaci raggiungono alte concentrazioni nel fegato;
- I processi di induzione e inibizione enzimatica a carico degli enzimi microsomiali, possono modificare la capacità metabolizzante del fegato.

DILI (Drug Induced Liver Injury) sono lesioni epatiche dovute a un medicamento. Generalmente l'incidenza è bassa ma sono *causa importante di insufficienza epatica acuta con mortalità o trapianto di fegato in emergenza/urgenza*; i *farmaci in grado di causarla sono molteplici, la diagnosi è difficile*.



Sono ADR tendenzialmente **più gravi** delle altre e una **delle cause più frequenti di mancata AIC o di ritiro**

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

19 Febbraio 2018

Limitazioni sull'uso di ulipristal acetato, Esmya compressa da 5 mg, e nuove importanti avvertenze di grave danno epatico e raccomandazioni per il monitoraggio della funzionalità epatica

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

Gedeon Richter Plc., in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera comunicare quanto segue:

L'EMA sta riesaminando i benefici e i rischi dell'ulipristal acetato (Esmya). Tale revisione ha avuto inizio a seguito di segnalazioni di grave danno epatico, compresa insufficienza epatica fulminante con conseguente necessità di trapianto, in pazienti trattate con Esmya. Sono state concordate le seguenti misure temporanee fino al completamento della revisione, al fine di tutelare al meglio le pazienti:

Riassunto

- **Il trattamento con Esmya non deve essere iniziato in nuove pazienti o pazienti che abbiano completato un precedente ciclo di trattamento.**
- **Per le pazienti in cura con Esmya, è necessario monitorare la funzionalità epatica almeno una volta al mese e a 2-4 settimane dall'interruzione del trattamento.**
- **Qualora una paziente mostri segni o sintomi compatibili con un danno epatico (nausea, vomito, dolore all'ipocondrio destro, anoressia, astenia, ittero, ecc.), la paziente deve essere immediatamente sottoposta ad analisi e test della funzionalità epatica. Le pazienti che presentano livelli di transaminasi 2 volte superiori al limite normale, durante il trattamento con Esmya, devono interrompere il trattamento ed essere sottoposte a stretto monitoraggio.**
- **Le pazienti devono essere informate riguardo le misure specifiche da intraprendere in caso di insorgenza di segni e sintomi di danno epatico, come descritto in precedenza.**

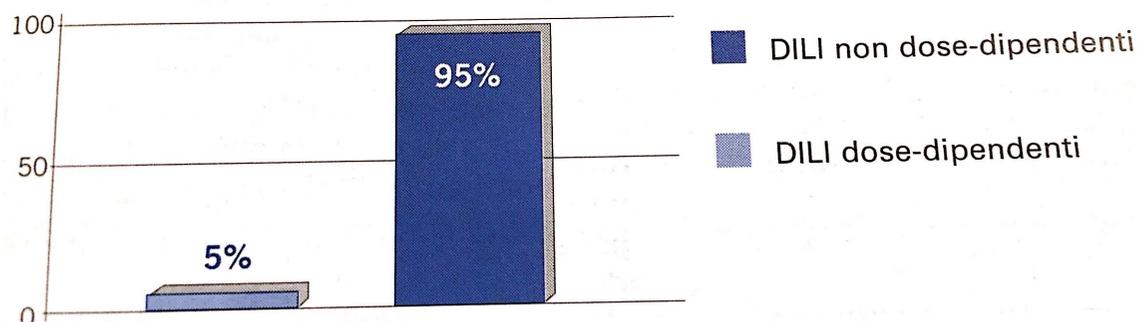
RILEVANZA CLINICA DELLE ADR EPATICHE

La maggioranza delle DILI è dose-indipendente non prevedibile, con meccanismo idiosincrasico, immunoallergico o metabolico.

Una minima parte delle DILI è dose-dipendente e prevedibile, ad esempio quella da paracetamolo.

DILI a decorso cronico sono rare, meno conosciute, e derivare da trattamenti cronici, o a mancata regressione ed eventuale progressione di una DILI acuta dopo sospensione del farmaco responsabile. Sono associate a danno o a scomparsa dei dotti biliari intraepatici.

FIGURA 1 Dose-dipendenza nelle DILI



TIPI BIOCHIMICI DI DILI

In base all'andamento di ALT (alanina aminotransferasi) e AP (fosfatasi alcalina), si possono distinguere 3 TIPOLOGIE BIOCHIMICHE di DILI:

- **EPATOCELLULARE** (ALT superiore a 2-3 limite superiore della norma e ALT/AP superiore a 5), più frequente e severo con maggiore incidenza di insufficienza epatica acuta, morte e trapianto;
- **COLESTATICO** (ALT superiore a 2-3 limite superiore della norma e ALT/AP inferiore a 2), frequenza pari o superiore a quello misto, colpisce soprattutto gli anziani, ha durata protratta dopo la sospensione del farmaco responsabile;
- **MISTO** (ALT superiore a 2-3 limite superiore della norma e ALT/AP superiore a 2 ma inferiore a 5), , clinicamente ed eziologicamente più vicino a al tipo colestatico.

FARMACI ASSOCIATI AL DANNO EPATICO IATROGENO

TABELLA 6 Alcuni esempi di farmaci associati ai tipi biochimici di DILI

| Epatocellulare | Colestatico | Misto |
|---|---|--|
| ALT $\geq 3 \times$ LSN e (ALT/LSN)/(AP/LSN) ≥ 5 | AP $\geq 2 \times$ LSN e (ALT/LSN)/(AP/LSN) ≤ 2 | ALT $\geq 3 \times$ LSN, AP $\geq 2 \times$ LSN e (ALT/LSN)/(AP/LSN) compreso tra 2 e 5 |
| Acarbose Allopurinolo Amiodarone Baclofen Bromfenac Bupropione FANS (es. nimesulide) Fluóxetina Isoniazide Ketoconazolo Lisinopril Losartan Metotrexato Nefazodone Nevirapina Omeprazolo Paracetamolo Paroxetina Pirazinamide Rifampicina Risperidone Ritonavir Sertralina Statine Telitromicina Tetraciclina Trazodone Trovafoxacina Acido valproico Prodotti erboristici (come kava kava) | Amoxicillina-acido clavulanico Antidepressivi triciclici Azatioprina Clorpromazina Clopidogrel Citarabina Eritromicina Estrogeni Fenotiazine Fosinopril Irbesartan Mirtazapina Moxifloxacina Steroidi anabolizzanti Sulindac Terbinafina | Amitriptilina Azatioprina Captopril Carbamazepina Clindamicina Cipropeptadina Difenilidantoina Enalapril Fenobarbital Flutamide Ibuprofene Moxifloxacina Nitrofurantoina Sulfonamidi Trazodone Trimetoprim-sulfametoxazolo Verapamil |

FORME CLINICHE DI DILI E FATTORI DI RISCHIO

Sono **3 le forme cliniche**, in ordine di severità decrescente:

- **INSUFFICIENZA EPATICA ACUTA o epatite fulminante**, sindrome rara che esita nel decesso o nel trapianto di fegato. Può essere dovuta a epatiti virali, epatite autoimmune, ischemia, farmaci (DILI) come **paratecamolo, ticlopidina e nimesulide**;
- **SINTOMATICA**, sintomi e segni clinici di danno epatico, i più frequenti sono **ittero e prurito**. Raramente si notano manifestazioni a carico di altri organi (rene o dermatologici)
- **ASINTOMATICA** (ALT>2-3 volte il limite superiore della norma, nessuna manifestazione clinica)

Pazienti maggiormente a rischio sembrano essere:

- Il sesso femminile;
- Età avanzata;
- Assunzione di più farmaci (particolarmente frequente negli anziani);
- Le malattie epatiche croniche

Nimesulide ed epatotossicità

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 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

Le segnalazioni di ADR, in Italia, 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 – Distribuzione delle reazioni avverse totali ed epatobiliari per anno di insorgenza.

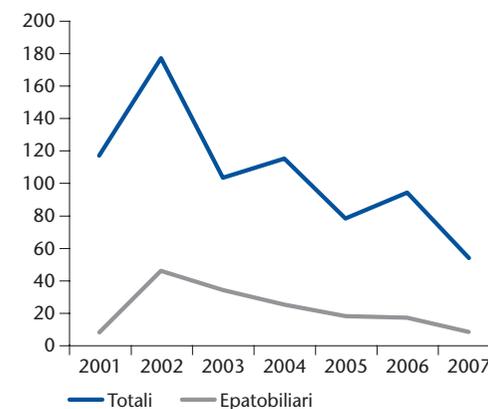


Tabella I – Nimesulide: distribuzione delle reazioni avverse per classe sistemico-organica.

| 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 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) |
| 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 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) |
| TOTALE (%) | 19 (2,6) | 360 (48,8) | 211 (28,6) | 148 (20,1) | 738 (100) |

Tabella III – Consumo dei primi 10 FANS (DDD) nel periodo 2004-2006.

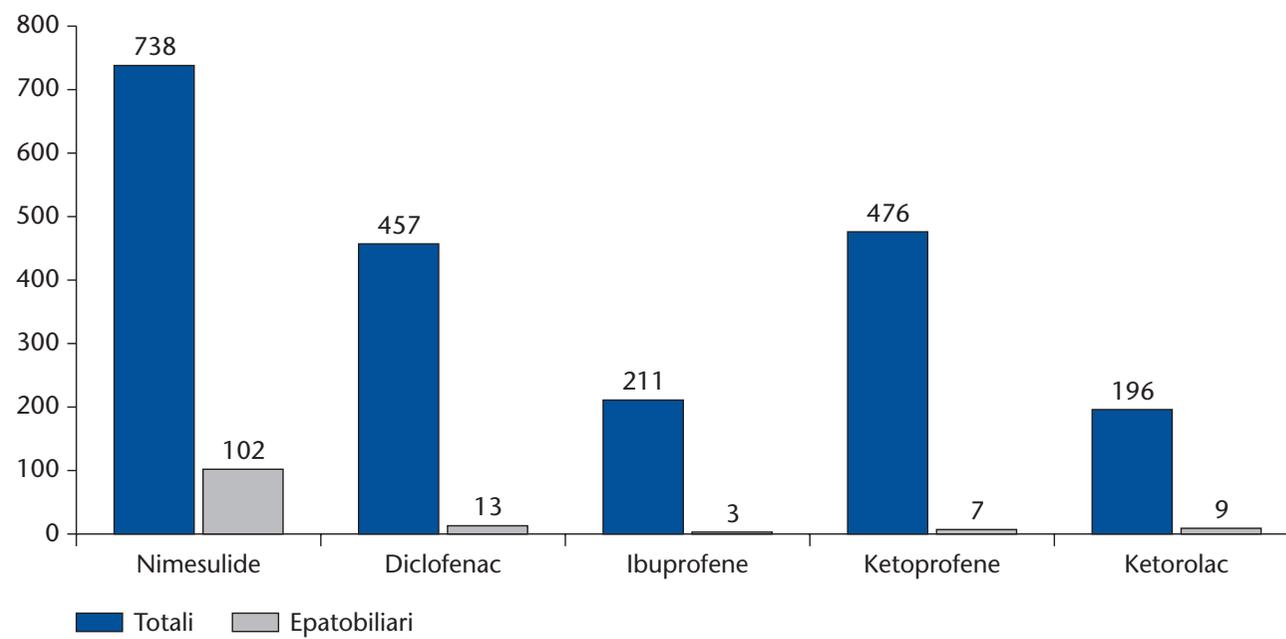
| Principio attivo | DDD 2004 | DDD 2005 | DDD 2006 |
|------------------|-------------|-------------|-------------|
| Nimesulide | 372.345.958 | 383.228.513 | 388.946.688 |
| Diclofenac | 107.704.548 | 114.229.369 | 121.445.123 |
| Ketoprofene | 94.128.365 | 109.081.397 | 117.581.116 |
| Ibuprofene | 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 |

Fonte: elaborazione OsMed.

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 |

Figura 2 – Numero segnalazioni totali ed epatobiliari a nimesulide e ad altri FANS (gennaio 2001-maggio 2007).



**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON
LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Febbraio 2010

**Comunicazione diretta agli operatori sanitari sul
rischio di danni epatici associati all'uso sistemico di medicinali a base di nimesulide**

Egregio Dottore, Gentile Dottoressa,

questa lettera è stata concordata con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e fornisce importanti informazioni di sicurezza per ridurre il rischio di danno epatico durante il trattamento con nimesulide per uso sistemico, incluse nuove raccomandazioni terapeutiche sulla durata del trattamento, nuove controindicazioni e precauzioni d'uso:

- **Nimesulide deve essere prescritto solo come trattamento di seconda linea dopo un'attenta valutazione dei rischi complessivi del singolo paziente.**
- **La dose minima efficace di Nimesulide deve essere usata per il minor tempo possibile, per non più di 15 giorni. Le confezioni non debbono contenere più di 30 compresse o bustine.**
- **Nimesulide non deve essere usato concomitantemente ad altre sostanze epatotossiche, non deve essere prescritto a pazienti affetti da alcolismo, a pazienti dipendenti da droghe, o a pazienti con febbre e/o sintomi simil-influenzali.**
- **Il trattamento con nimesulide deve essere interrotto nel caso in cui compaiano febbre e/o sintomi simil-influenzali.**

Nel maggio 2007 l'EMA ha iniziato una revisione complessiva della sicurezza epatica di nimesulide a seguito di casi di insufficienza epatica grave, alcuni dei quali fatali, provenienti dall'Irlanda e che portarono l'Autorità Irlandese a sospendere nel proprio Paese la commercializzazione dei medicinali contenenti nimesulide.

Il 20 settembre 2007, il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), a conclusione del processo di revisione, ha raccomandato il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali contenenti nimesulide (uso sistemico). Tuttavia, al fine di limitare il rischio di danno epatico, l'EMA ha richiesto di aggiornare le informazioni sul prodotto (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e Foglio Illustrativo) per introdurre delle limitazioni d'uso.

Questa revisione relativa alla sicurezza epatica ha altresì evidenziato la necessità di informare gli operatori sanitari ed i pazienti sui potenziali rischi di danno epatico conseguenti al trattamento con nimesulide, sottolineando l'importanza d'interrompere il trattamento all'insorgere dei primi segni e sintomi di sofferenza epatica.

Il parere espresso dal CHMP è stato confermato il 16 ottobre 2009 dalla Commissione Europea, che, considerando il profilo beneficio/rischio di nimesulide come favorevole, ha confermato la validità del mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio. La Commissione Europea ha confermato le misure di minimizzazione del rischio proposte dal CHMP, ma ha raccomandato che per ridurre ulteriormente il rischio di danno epatico la prescrizione di nimesulide deve essere ristretta a trattamento di seconda linea per il dolore.



Home

Attività

- > [Registrazione](#)
- > [Farmacovigilanza](#)
- > [Vaccini](#)
- > [Difetti di qualità](#)
- > [PCA - Programma di controllo annuale](#)
- > [Carenze e indisponibilità](#)
- > [Batch Release per i medicinali immunologici e i medicinali derivati dal sangue e dal plasma \(umano\)](#)
- > [Revoche di AIC su rinuncia del Titolare](#)
- > [Contrasto al crimine farmaceutico](#)
- > [Ispezioni](#)
- > [Negoziazione e rimborsabilità](#)
- > [Consumi e spesa farmaceutica](#)
- > [Innovazione. Supporto scientifico e regolatorio](#)
- > [Informazione indipendente](#)
- > [Sperimentazione e ricerca](#)
- > [Registri Farmaci sottoposti a monitoraggio](#)
- > [Rapporti Internazionali](#)
- > [Affari amministrativi](#)
- > [Qualità delle procedure e Controllo di gestione](#)
- > [Amministrazione Trasparente](#)

Questa notizia è disponibile anche in ...

[Gruppo di lavoro medici di medicina generale](#)
[Tutte le attualità](#)

L'AIFA aggiorna la Nota 66: nuove indicazioni per nimesulide

Pillole dal Mondo n. 113

14/09/2012

L'Agenzia Italiana del Farmaco ha aggiornato la Nota 66 (G.U. n. 197 del 24/08/2012) nella quale viene indicato che il farmaco antinfiammatorio nimesulide potrà essere prescritto a carico del SSN per il trattamento di breve durata del dolore acuto.

Nimesulide è stato infatti recentemente riesaminato dall'EMA dopo le pubblicazioni riguardanti casi di insufficienza epatica fulminante. Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia Europea dei Medicinali ha valutato i dati provenienti da segnalazioni spontanee, studi epidemiologici, analisi aggregate e metanalisi e ha concluso che i benefici delle formulazioni sistemiche di nimesulide sono ancora superiori ai rischi. Tuttavia, raccomanda che l'uso di nimesulide sia circoscritto alle condizioni in acuto e che non sia più impiegato per uso sistemico nel trattamento dell'osteoartrosi dolorosa che, essendo una condizione cronica, accresce il rischio che sia assunto a lungo termine, con un conseguente aumento del rischio di danno epatico.

Il parere del CHMP, a seguito della conclusione della procedura di Referral ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, è stato recepito in toto dalla Commissione Europea (CE), la cui decisione è stata pubblicata nella gazzetta ufficiale europea nel gennaio 2012.

In sintesi, nimesulide dovrà essere prescritto esclusivamente per il trattamento di seconda linea ed è indicato soltanto nel trattamento del dolore acuto.

[Leggi la nota 66](#)

Allegati

[Pillole dal Mondo n. 113](#)

Link correlati

[Nota 66](#)

PATOGENESI DELLE ADR EPATICHE

In base al **meccanismo patogenetico**, le epatopatie da farmaci possono essere classificate in:

- **PREVEDIBILI** (da **tossicità diretta**). Sono più **rare** e dovute ad una **tossicità diretta del farmaco**, sono **dose-dipendenti**. Esempio è il danno epatico da **paracetamolo**. In questi casi è possibile disporre di antidoti per limitare il danno epatico, come N-acetilcisteina, molecola donatrice di sulfidrili necessari per le sintesi del glutathione;
- **IDIOSINCRASICHE**, sono imprevedibili, si verificano a **dosi di farmaco non intrinsecamente epatotossiche**. Possono essere causate da peculiarità individuali del paziente, quali polimorfismo enzimatico o difetti enzimatici che determinano una eccessiva formazione o una rallentata eliminazione dei metaboliti attivi. Per esempio una maggiore suscettibilità al danno epatico in caso di polimorfismi del citocromo CYP2E1

Interazioni tra farmaci e/o prodotti erboristici:

Tra i prodotti erboristici quelli a base di echinacea, che contengono a volte composti epatotossici che possono aumentare la tossicità epatica del paracetamolo.

CASO CLINICO

CASO 2

Rechallenge involontario: quando i farmaci sospettabili sono più di uno

Elena C., di 59 anni, fu trattata per febbre e mal di gola con amoxicillina-clavulanato 2 g/die e paracetamolo 1,5 g/die. Due giorni dopo: esantema morbilliforme e ittero.

Al ricovero in ospedale:

- bilirubina totale 5,6 mg/dL, diretta 4,8 mg/dL;
- AST 4×LSN e ALT 5×LSN;
- AP non riportata;
- creatinina 1,7 mg/dL;
- autoanticorpi e marker per virus A, B e C, EBV e CMV negativi;
- ecografia dell'addome nella norma.

Fu posta diagnosi di DILI, attribuita all'amoxicillina + acido clavulanico.^{2,20}

L'ittero regredì in circa 10 giorni e i test di laboratorio, compresa la creatininemia, si normalizzarono pochi giorni dopo. Alla paziente fu consigliato di non assumere in futuro amoxicillina + acido clavulanico.

Un mese dopo, per febbre e tosse, Elena assunse 1 g di paracetamolo, con riduzione della febbre, che riprese più elevata nel corso della notte. La paziente si recò al pronto soccorso, dove ricevette un altro grammo di paracetamolo. Entro qualche ora: edema al labbro superiore, eritema diffuso e poi ittero.

Dati di laboratorio significativi:

- bilirubina totale 6,6 mg/dL, diretta 4,5 mg/dL;
- AST 66×LSN e ALT 72×LSN;
- creatinina 1,6 mg/dL.

L'ittero regredì dopo circa 2 settimane, e successivamente si normalizzarono anche i test di laboratorio.