

INFORMATIONS IMPORTANTES DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVES AU RISQUE HÉPATIQUE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DU NIMÉSULIDE ADMINISTRÉS PAR VOIE GÉNÉRALE

Paris, le 28 mars 2011

Cher confrère,

Depuis la décision de la Commission Européenne d'octobre 2009 ayant maintenu l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant du nimésulide⁽¹⁾, trois cas graves d'atteinte hépatique ont été rapportés en France chez des patients traités par Nexen (nimésulide) pendant une période supérieure à celle recommandée. Ceci nous conduit, en accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), à vous rappeler les recommandations⁽²⁾ visant à limiter le risque d'atteinte hépatique chez les patients traités par nimésulide. Ce rappel est effectué dans l'attente des résultats de la réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque du nimésulide attendus en mai 2011.

Messages clés :

- **Le nimésulide, indiqué dans le traitement des douleurs aiguës, le traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse et des dysménorrhées primaires, doit être uniquement prescrit en seconde intention et après évaluation approfondie de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient.**
- **La dose minimale efficace de nimésulide doit être administrée pendant la durée la plus courte possible sans dépasser 15 jours de traitement.**
- **Le nimésulide ne doit pas être administré avec d'autres substances hépatotoxiques et ne doit pas être prescrit chez des patients alcooliques ou toxicomanes ou présentant une fièvre et/ou des manifestations grippales.**
- **Le traitement par nimésulide doit être arrêté chez les patients qui présentent une fièvre et/ou des manifestations grippales.**

Informations complémentaires :

Depuis la décision de la Commission Européenne d'octobre 2009 confirmant le maintien des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du nimésulide et approuvant les mesures de minimisation du risque proposées par l'Agence Européenne du Médicament (EMA), 3 cas graves d'atteinte hépatique ont été signalés en France chez des patients traités pendant des durées supérieures à 15 jours (de 1 mois à 1 an).

(1) Le nimésulide est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) non sélectif, autorisé en France depuis 1995.

(2) Ces recommandations sont issues des conclusions de la dernière procédure européenne d'évaluation portant sur le risque hépatique du nimésulide administré par voie générale (article 107 de la réglementation européenne) et de la décision de la Commission Européenne d'octobre 2009.

En 2007, l'EMA avait engagé une analyse exhaustive des données portant sur la tolérance hépatique du nimésulide. Cette procédure de réévaluation du risque hépatique faisait suite à la suspension de la commercialisation du nimésulide en Irlande, en raison de la déclaration de nouveaux cas graves d'hépatotoxicité, dont certains d'évolution fatale dans ce pays. En septembre 2007, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) avait finalisé son analyse et recommandé le maintien de l'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant du nimésulide administrés par voie générale. Des recommandations avaient toutefois été ajoutées (limitation de la durée de traitement à 15 jours, contre-indication du nimésulide en cas de traitement concomitant avec des substances hépatotoxiques, d'alcoolisme et de toxicomanie, chez les patients présentant une fièvre et/ou des manifestations grippales).

Par ailleurs, en octobre 2009, la Commission Européenne a conditionné le maintien de la mise sur le marché des médicaments contenant du nimésulide à son passage en traitement de seconde intention pour les indications autorisées.

La Commission Européenne a également demandé une réévaluation européenne du rapport bénéfice-risque du nimésulide dont les résultats sont attendus en mai 2011.

Il est recommandé aux professionnels de santé de prescrire le nimésulide dans le strict respect des recommandations du RCP : indications thérapeutiques, contre-indications, mises en garde et précautions particulières d'emploi. Il est recommandé aux professionnels de santé de surveiller attentivement l'état clinique du patient au cours du traitement et de demeurer vigilants quant à la possibilité d'une atteinte hépatique.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL).

Florence VIGOUROUX
Pharmacien Responsable

Annexe : RCP

NEXEN® 100 mg. FORMES ET PRESENTATIONS : *Comprimé* : sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) ; boîtes de 10 et de 30. *Granulés pour solution buvable en sachet-dose* : 2 g en sachet-dose (papier PE/aluminium/ Surlin) ; boîte de 30. **COMPOSITION :** *Comprimé* : nimésulide 100 mg. *Excipients* : docosate de sodium, hydroxypropylcellulose, lactose monohydraté, carboxyméthylamidon sodique, cellulose microcristalline, huile végétale hydrogénée (LUBRITAB), stéarate de magnésium. *Granulé pour solution buvable en sachet-dose* : nimésulide 100 mg. *Excipients* : cétomacrogol 1000, saccharose, acide citrique anhydre, amidon de maïs, nébulisat de glucose liquide, arôme orange. **DONNEES CLINIQUES :** **Indications thérapeutiques :** Traitement des douleurs aiguës (voir rubrique posologie et mode d'administration). Traitement symptomatique de l'arthrose douloureuse (voir rubrique posologie et mode d'administration). Dysménorrhée primaire. Le nimésulide doit uniquement être prescrit en traitement de seconde intention. La décision de prescrire une spécialité contenant du nimésulide doit être basée sur l'évaluation de l'ensemble des risques spécifiques à chaque patient (voir rubriques contre-indications et mises en gardes spéciales et précautions d'emploi). **Posologie et mode d'administration :** La durée du traitement par NEXEN doit être la plus courte possible, en fonction des besoins cliniques. De plus, la survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubriques mises en gardes spéciales et précautions d'emploi). La durée maximale de traitement sous nimésulide est de 15 jours. **Adultes :** 100 mg deux fois par jour, soit un comprimé ou un sachet à 100 mg matin et soir, après les repas. Coût traitement journalier : 0,31 € à 0,49 €. **Sujets âgés :** il n'y a pas lieu de réduire la dose quotidienne chez le sujet âgé (voir rubrique propriétés pharmacocinétiques). **Enfants (moins de 12 ans) :** les comprimés ou les granulés NEXEN sont contre-indiqués chez ces patients (voir également rubrique contre-indications). **Adolescents (12 à 18 ans) :** sur la base du profil pharmacocinétique du nimésulide chez l'adulte et de ses propriétés pharmacodynamiques, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients. **Insuffisants rénaux :** sur la base des propriétés pharmacocinétiques du nimésulide, aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine : 30-80 ml/min). Néanmoins, les comprimés ou les granulés NEXEN sont contre-indiqués chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir aussi rubriques contre-indications et propriétés pharmacocinétiques). **Insuffisants hépatiques :** les comprimés ou les granulés NEXEN sont contre-indiqués chez les insuffisants hépatiques (voir rubrique contre-indications). **Contre-indications :** - Hypersensibilité au nimésulide ou à l'un de ses excipients. - Antécédents de réactions d'hypersensibilité (bronchospasme, rhinite, urticaire, polypes nasaux) à l'acide acétylsalicylique ou à un autre anti-inflammatoire non stéroïdien. - Antécédents de réactions hépatotoxiques au nimésulide. - Exposition concomitante à d'autres substances potentiellement hépatotoxiques. - Alcoolisme, toxicomanie. - Antécédents d'hémorragie ou de perforation digestive au cours d'un précédent traitement par AINS. - Ulcère peptique évolutif, antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (deux épisodes distincts ou plus d'hémorragie ou d'ulcération objectivés). - Saignements vasculaires cérébraux, autres saignements en cours ou troubles hémorragiques. - Troubles sévères de la coagulation. - Insuffisance cardiaque sévère. - Insuffisance rénale sévère. - Insuffisance hépatique. - Etats fébriles et/ou présence de symptômes grippaux. - Enfants de moins de 12 ans. - 3^{ème} trimestre de la grossesse et allaitement (voir rubriques grossesse et allaitement et données de sécurité précliniques). **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** L'utilisation concomitante de NEXEN avec d'autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase 2 (cox-2), doit être évitée. De plus, les patients doivent être avisés d'éviter l'utilisation d'autres antalgiques pendant leur traitement. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique posologie et mode d'administration). En l'absence de bénéfice apparent, le traitement doit être interrompu. **Effets hépatiques :** Dans de rares cas, NEXEN a été associé à des réactions hépatiques graves, incluant de très rares cas dont l'issue a été fatale (voir également rubrique effets indésirables). Chez les patients recevant NEXEN et présentant des symptômes compatibles avec une atteinte hépatique (anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, fatigue, coloration foncée des urines) ou des anomalies du bilan biologique hépatique, le traitement doit être interrompu. Pour ces patients, l'administration de nimésulide sera à proscrire. Des lésions hépatiques, réversibles dans la plupart des cas, ont été rapportées à la suite d'une courte exposition au produit. Le traitement par nimésulide doit être arrêté chez les patients présentant un état fébrile ou des symptômes pseudo-grippaux. **Effets gastro-intestinaux :** Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales, parfois fatales, ont été rapportées avec tous les AINS, à n'importe quel moment du traitement, sans qu'il y ait eu nécessairement de signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux graves. Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale est plus élevé avec l'augmentation de la dose d'AINS, chez les patients présentant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique contre-indications), et chez le sujet âgé. Chez ces patients, le traitement doit être débuté à la posologie la plus faible possible. Un traitement protecteur de la muqueuse (par exemple misoprostol ou inhibiteur de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, comme pour les patients nécessitant un traitement par de faibles doses d'aspirine ou traités par d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Les patients présentant des antécédents gastro-intestinaux, surtout s'il s'agit de patients âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), notamment en début de traitement. Des hémorragies, ulcérations ou perforations gastro-intestinales sont susceptibles de survenir à n'importe quel moment au cours du traitement, avec ou sans signes d'alerte ou d'antécédents d'effets indésirables gastro-intestinaux. En cas d'apparition d'hémorragie ou d'ulcère, le traitement par nimésulide doit être immédiatement arrêté. Le nimésulide doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des troubles digestifs, notamment des antécédents d'ulcère gastroduodénal ou d'hémorragie gastro-intestinale, de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn, en raison d'un risque d'aggravation de la pathologie (voir rubrique effets indésirables). La prudence est également de rigueur chez les patients qui reçoivent un traitement concomitant pouvant augmenter le risque d'ulcère ou de saignement, tels que les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants comme la warfarine, les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, ou les agents antiplaquettaires comme l'aspirine (voir rubrique interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **Patients âgés :** les sujets âgés présentent un risque accru d'effets indésirables aux AINS, en particulier d'hémorragie gastro-intestinale et de perforations pouvant être fatales (voir rubrique posologie et mode d'administration). Par conséquent, une surveillance clinique adéquate est recommandée. **Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires :** Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée, des cas de rétention hydrosodée et d'œdèmes ayant été rapportés en association au traitement par AINS. Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont actuellement insuffisantes pour écarter cette augmentation du risque pour le nimésulide. Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique, une maladie artérielle périphérique et/ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris l'accident ischémique transitoire), ne devront être traités par le nimésulide qu'après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Une attention similaire doit être portée avant toute initiation d'un traitement à long terme chez les patients présentant des facteurs de risque pour les pathologies cardiovasculaires (comme une hypertension, une hyperlipidémie, un diabète ou une consommation tabagique). Le nimésulide étant susceptible d'interférer avec la fonction plaquettaire, il doit être prescrit avec précaution chez les patients atteints de diathèse hémorragique (voir également la rubrique contre-indications). Néanmoins, les comprimés ou granulés de NEXEN ne sont pas un substitut de l'acide acétylsalicylique dans le traitement préventif des accidents cardiovasculaires. **Effets rénaux :** Chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou cardiaque, NEXEN doit être prescrit avec prudence puisque ce traitement peut induire une détérioration de la fonction rénale. En cas d'apparition de troubles de la fonction rénale, le traitement doit être arrêté (voir également la rubrique interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). **Réactions cutanées :** Des réactions cutanées graves, dont certaines d'évolution fatale, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des syndromes de Lyell, ont été très rarement rapportées lors de traitement par AINS (voir rubrique effets indésirables). L'incidence de ces effets indésirables semble plus importante en début de traitement, le délai d'apparition se situant, dans la majorité des cas, pendant le premier mois de traitement. NEXEN doit être arrêté dès l'apparition d'un rash cutané, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. **Effets sur la fécondité :** L'utilisation de NEXEN peut altérer la fertilité féminine et n'est donc pas recommandée chez la

femme souhaitant concevoir. Chez les femmes qui présentent des difficultés pour concevoir, ou chez lesquelles des investigations sur la fonction de reproduction sont en cours, un arrêt du traitement par NEXEN doit être envisagé (voir rubrique grossesse et allaitement). Les comprimés de NEXEN contiennent du lactose. Par conséquent, ce traitement est déconseillé chez les patients présentant une intolérance héréditaire au galactose (trouble rare), une déficience en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose. Le nimésulide en granulés contient du saccharose. Par conséquent, ce traitement est déconseillé chez les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (trouble rare), une malabsorption du glucose-galactose, ou une déficience en sucrase-isomaltase. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : **Interactions pharmacodynamiques** : + **Autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** : l'administration concomitante de NEXEN (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi) et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, y compris l'acide acétylsalicylique à une dose anti-inflammatoire (≥ 1 g en prise unique ou ≥ 3 g en quantité quotidienne totale), est déconseillée. + **Corticostéroïdes** : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi). + **Anticoagulants** : les AINS sont susceptibles de majorer les effets des anticoagulants, comme la warfarine (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les patients prenant de la warfarine ou des anticoagulants similaires présentent un risque accru de complications hémorragiques sous NEXEN. Par conséquent, l'association de ces deux traitements est déconseillée (voir également la rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi) voire contre-indiquée chez les patients atteints de troubles sévères de la coagulation (voir également la rubrique contre-indications). Si cette association ne peut être évitée, l'activité anticoagulante doit être étroitement surveillée. + **Agents antiplaquettaires et inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS)** : augmentation du risque hémorragique digestif (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi). + **Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (inhibiteurs de l'ACE) et antagonistes de l'angiotensine II** : les AINS peuvent réduire l'efficacité des diurétiques et d'autres antihypertenseurs. Chez certains patients présentant une fonction rénale réduite (par exemple, les patients déshydratés ou les patients âgés atteints d'insuffisance rénale), l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ACE et d'inhibiteurs des cyclo-oxygénases peut augmenter la détérioration de la fonction rénale, et peut notamment provoquer une insuffisance rénale aiguë, qui est normalement réversible. L'apparition de telles interactions doit être prise en considération pour les patients devant prendre NEXEN en association à des inhibiteurs de l'ACE ou des antagonistes de l'angiotensine II. En conséquence, l'administration concomitante de ces traitements doit être utilisée avec prudence, particulièrement chez les patients âgés. Ces patients doivent être hydratés de façon adéquate et leur fonction rénale doit être surveillée au début du traitement concomitant, puis à intervalles réguliers. **Interactions pharmacocinétiques : effets du nimésulide sur les propriétés pharmacocinétiques d'autres traitements** : + **Furosémide** : chez les sujets sains, le nimésulide réduit temporairement l'effet du furosémide sur l'excrétion de sodium et, dans une moindre mesure, sur l'excrétion de potassium. Ce traitement réduit également l'effet diurétique. L'administration concomitante de nimésulide et de furosémide donne lieu à une réduction (d'environ 20 %) de l'ASC et de l'excrétion cumulée de furosémide, sans pour autant affecter la clairance rénale de cette substance. L'administration concomitante de furosémide et de NEXEN doit être effectuée avec prudence chez les patients potentiellement atteints de troubles rénaux ou cardiaques, comme mentionné à la rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi. + **Lithium** : les anti-inflammatoires non stéroïdiens réduisent la clairance du lithium, entraînant une élévation de la lithémie et une majoration des effets toxiques du lithium. L'administration de NEXEN chez des patients traités par lithium impose une surveillance étroite de la lithémie. Des interactions pharmacocinétiques potentielles avec le glibenclamide, la théophylline, la warfarine, la digoxine, la cimétidine et une spécialité à visée anti-acide (association d'hydroxyde d'aluminium et de magnésium) ont également fait l'objet d'études *in vivo*. Aucune interaction cliniquement significative n'a été enregistrée. Le nimésulide inhibe l'isoenzyme CYP2C9. L'administration concomitante de NEXEN et de substrats de cette enzyme peut majorer les concentrations plasmatiques de ces traitements. Une attention particulière est requise en cas d'administration de nimésulide moins de 24 heures avant ou après un traitement par le méthotrexate, la concentration de ce dernier pouvant en effet augmenter avec pour conséquence une majoration de la toxicité du méthotrexate. En raison de leur effet sur les prostaglandines rénales, les inhibiteurs de la synthèse de la cyclooxygénase, comme le nimésulide, peuvent augmenter la néphrotoxicité des ciclosporines. **Interactions pharmacocinétiques : effets d'autres traitements sur les propriétés pharmacocinétiques du nimésulide** : Des études *in vitro* ont révélé un déplacement du nimésulide de ses sites de liaison sous l'action du tolbutamide, de l'acide salicylique et de l'acide valproïque. Néanmoins, en dépit d'un éventuel effet sur les concentrations plasmatiques, ces interactions ne sont pas cliniquement significatives. **Grossesse et allaitement** : **Grossesse** : L'utilisation de NEXEN est contre-indiquée au cours du troisième trimestre de la grossesse (voir rubrique contre-indications). Comme tous AINS, l'administration de NEXEN n'est pas recommandée chez la femme souhaitant concevoir (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut affecter le déroulement de la grossesse et/ou le développement de l'embryon ou du fœtus. Les données des études épidémiologiques suggèrent une augmentation du risque de fausse couche, de malformation cardiaque et de gastroschisis, après traitement par un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformation cardiovasculaire, est passé de moins de 1 % à approximativement 1,5 %. Le risque paraît augmenter en fonction de la dose et de la durée de traitement. Chez l'animal, il a été montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines provoquait une perte pré et post-implantatoire accrue et une augmentation de la létalité embryon-fœtale. De plus une incidence supérieure de certaines malformations, y compris cardiovasculaires, a été rapportée chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines au cours de la phase d'organogenèse de la gestation. Des études menées chez le lapin ont montré une toxicité atypique sur la reproduction (voir rubrique données de sécurité précliniques) et aucune donnée appropriée n'est disponible sur l'utilisation de NEXEN chez la femme enceinte. Le risque potentiel chez le sujet humain est donc inconnu et la prescription de ce médicament au cours des deux premiers trimestres de la grossesse n'est pas recommandée, sauf en cas de nécessité absolue. En cas d'administration de NEXEN chez des femmes essayant d'avoir un enfant, ou chez les femmes enceintes durant les deux premiers trimestres de la grossesse, la dose devra être la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible. Pendant le troisième trimestre de la grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer : • Le fœtus à : - une toxicité cardio-pulmonaire (fermeture prématurée du canal artériel et hypertension artérielle pulmonaire) ; - un dysfonctionnement rénal, pouvant évoluer vers une insuffisance rénale associée à un oligohydramnios ; • La mère et le nouveau-né, en fin de grossesse, à : - un allongement du temps de saignement du fait d'une action anti-agrégante pouvant survenir après administration de très faibles doses ; - une inhibition des contractions utérines entraînant un retard de terme ou un accouchement prolongé. En conséquence, NEXEN est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de la grossesse. **Allaitement** : Il n'existe aucune donnée sur le passage du nimésulide dans le lait maternel. NEXEN est contre-indiqué en cas d'allaitement (voir rubriques contre-indications et données de sécurité précliniques). **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : L'effet de NEXEN sur l'aptitude à la conduite des véhicules ou à l'utilisation de machines n'a pas été évalué. Toutefois, les patients ressentant des sensations d'ébriété, de vertiges ou de somnolence après avoir pris des comprimés ou des sachets NEXEN 100 mg devront s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines. **Effets indésirables** : a) **Description générale** : Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (surtout lorsqu'ils sont utilisés à doses élevées et sur une longue durée) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événement thrombotique artériel (par exemple : infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Œdèmes, hypertension et insuffisance cardiaque ont été rapportés en association au traitement par AINS. Très rarement des réactions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell), ont été observées. Les effets indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, perforations ou hémorragies gastro-intestinales, parfois fatals peuvent survenir, en particulier chez le sujet âgé (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Des nausées, vomissements, diarrhées, flatulences, constipation, dyspepsie, douleur abdominale, méléna, hématomérose, stomatite ulcéreuse et exacerbation d'une rectocolite hémorragique ou d'une maladie de Crohn (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi) ont été rapportées à la suite de l'administration de nimésulide. Moins fréquemment, des gastrites ont été observées. b) **Tableau des réactions indésirables** : La liste d'effets indésirables ci-dessous a été établie sur la base des rapports des études cliniques contrôlées* (environ 7800 patients) et des études de pharmacovigilance post-commercialisation. Les effets sont classés comme suit : très fréquent ($> 1/10$), fréquent ($> 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($> 1/1000$ et $< 1/100$), rare ($> 1/10000$ et $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), y compris les cas isolés.

<i>Troubles sanguins</i>	Rares	Anémie* Éosinophilie*
	Très rares	Thrombocytopénie Pancytopénie Purpura
<i>Troubles du système immunitaire</i>	Rares	Hypersensibilité*
	Très rares	Anaphylaxie
<i>Troubles métaboliques et nutritifs</i>	Rares	Hyperkaliémie*
<i>Troubles psychologiques</i>	Rares	Anxiété* Nervosité* Cauchemars*
<i>Troubles du système nerveux</i>	Peu fréquents	Vertige*
	Très rares	Céphalées Somnolence Encéphalopathie (syndrome de Reye)
<i>Troubles oculaires</i>	Rares	Troubles de la vision*
	Très rares	Troubles visuels
<i>Troubles du conduit auditif</i>	Très rares	Vertiges
<i>Troubles cardiaques</i>	Rares	Tachycardie*
<i>Troubles vasculaires</i>	Peu fréquents	Hypertension*
	Rares	Hémorragies* Labilité tensionnelle* Bouffées de chaleur*
<i>Troubles respiratoires</i>	Peu fréquents	Dyspnée*
	Très rares	Asthme Bronchospasmes
<i>Troubles gastro-intestinaux</i>	Fréquents	Diarrhée* Nausée* Vomissements*
	Peu fréquents	Constipation* Flatulences
	Très rares	Gastrite* Douleurs abdominales Dyspepsie Stomatite Méléna Hémorragie gastro-intestinale Ulcère et perforation duodénaux Ulcère et perforation gastriques
<i>Troubles hépatobiliaires (voir rubrique mises en garde spéciales et précautions d'emploi)</i>	Très rares	Hépatite Hépatite fulminante (y compris cas à issue fatale) Ictère Cholestase
<i>Troubles cutanés et sous-cutanés</i>	Peu fréquents	Prurit* Éruptions* Hypersudation*
	Rares	Érythème* Dermatite*
	Très rares	Urticaire Cédèmes angioneurotiques Cédèmes du visage Érythèmes polymorphes Syndrome de Stevens-Johnson Syndrome de Lyell (nécrose épidermique toxique)
<i>Troubles rénaux et urinaires</i>	Rares	Dysurie* Hématurie*
	Très rares	Rétention urinaire* Insuffisance rénale Oligurie Néphrite interstitielle
<i>Troubles généraux</i>	Peu fréquents	Cédèmes*
	Rares	Malaise* Asthénie*
	Très rares	Hypothermie
<i>Investigations</i>	Fréquents	Élévation des enzymes hépatiques*

* fréquence basée sur les études cliniques

Surdosage : A la suite d'un surdosage aigu en AINS, les symptômes se limitent généralement aux phénomènes suivants : léthargie, somnolence, nausées, vomissements et douleur épigastrique, qui disparaissent usuellement avec un traitement symptomatique. Une hémorragie digestive peut survenir. De rares cas d'hypertension, d'insuffisance rénale aiguë, de dépression respiratoire et de coma ont été signalés. Des réactions anaphylactiques ont été décrites après la prise de doses thérapeutiques d'AINS, et peuvent également survenir à la suite d'un surdosage. A la suite d'un surdosage aigu en AINS, les patients doivent recevoir un traitement symptomatique adapté. Il n'existe aucun antidote spécifique. Aucune information n'est disponible quant à l'élimination du nimésulide par hémodialyse, mais il est peu probable que cette méthode soit utile en cas de surdosage en raison d'une forte fixation du nimésulide aux protéines plasmatiques (97,5%). Des vomissements provoqués et/ou du charbon actif (60 à 100 g chez l'adulte) et/ou un laxatif osmotique peuvent être indiqués si le patient présentant des symptômes est vu dans les quatre heures suivant l'ingestion, ou en cas de surdosage massif. La diurèse forcée, l'alcalinisation des urines, l'hémodialyse et l'hémo-perfusion peuvent ne pas être utiles en raison de la forte fixation aux protéines plasmatiques. Les fonctions rénales et hépatiques doivent être surveillées.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : **Propriétés pharmacodynamiques** : ANTI-INFLAMMATOIRES, ANTIRHUMATISMAUX NON STERODIENS. Code ATC : M01AX17. Le nimésulide est un anti-inflammatoire non stéroïdien doté de propriétés analgésiques et antipyrétiques qui agit par inhibition de la cyclo-oxygénase, enzyme intervenant dans la synthèse des prostaglandines. **Propriétés pharmacocinétiques** : Le nimésulide est bien absorbé après une administration orale. Chez l'adulte, la concentration plasmatique atteint une valeur maximale de 3 - 4 mg/L deux à trois heures après une dose unique de 100 mg de nimésulide. Surface sous la courbe, AUC = 20 - 35 mg h/L. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre ces valeurs et celles déterminées après l'administration de 100 mg deux fois par jour pendant 7 jours. Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques peut s'élever à 97,5%. Le nimésulide subit un métabolisme hépatique intensif par de nombreuses voies, dont celle des isoenzymes 2C9 du système du cytochrome P450 (CYP). De ce fait, des interactions potentielles avec des médicaments également métabolisés par les CYP2C9 ne peuvent être exclues (voir rubrique interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Le métabolite principal est le dérivé para-hydroxy, qui est également pharmacologiquement actif. Le délai d'apparition de ce métabolite dans la circulation est court (environ 0,8 heure), mais sa constante de formation n'est pas élevée et est considérablement plus basse que la constante d'absorption du nimésulide. L'hydroxynimésulide est le seul métabolite détecté dans le plasma, et est presque totalement conjugué. La demi-vie est de 3,2 à 6 heures. Le nimésulide est principalement excrété par voie urinaire (environ 50% de la dose administrée). L'excrétion du composé inchangé n'est que de 1 - 3%. L'hydroxynimésulide, le principal métabolite, est uniquement détecté sous forme de glucuronate. Environ 29% de la dose métabolisée sont excrétés par voie fécale. Le profil pharmacocinétique du nimésulide n'a pas varié chez des sujets âgés après administrations uniques et répétées. Lors d'une étude d'administration aiguë ayant comparé des patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine 30 - 80 ml/min) à des sujets sains, les concentrations plasmatiques maximales du nimésulide et de son métabolite n'ont pas différé entre les deux groupes. La surface sous la courbe (AUC) et la demi-vie ont été plus élevées de 50% chez les insuffisants rénaux, mais sont demeurées dans les limites des valeurs cinétiques observées chez les volontaires sains. Des administrations répétées n'ont pas induit d'accumulation. Le nimésulide est contre-indiqué chez l'insuffisant hépatique (voir rubrique contre-indications). **Données de sécurité précliniques** : Les données précliniques (études pharmacologiques conventionnelles de sécurité, toxicité par administration répétée, génotoxicité, potentiel cancérigène) n'ont pas mis en évidence de danger particulier pour l'homme. Dans les études par administration répétée, le nimésulide a montré une toxicité gastro-intestinale, rénale et hépatique. Dans les études de toxicité de la reproduction et pour des doses non materno-toxiques, des effets embryotoxiques et tératogènes (malformations du squelette, dilatation des ventricules cérébraux) ont été observés chez le lapin mais pas chez le rat. Chez le rat, une augmentation de la mortalité dans la descendance a été observée au début de la période post-natale, et le nimésulide a montré des effets indésirables sur la fertilité.

LISTE I AMM 374 140-6 (2006, révisée en 2011) - 10 comprimés 339 285-1 (1995, révisée en 2004 et 2011) - 30 comprimés 339 286-8 (1995, révisée en 2004 et 2011) - 30 sachets-dose de 2 g. PRIX : 1,49 € (10 comprimés) 4,65 € (30 comprimés) 7,40 € (30 sachets-dose) Remb. Séc. Soc. à 65 % (sur la base du TFR : 1,92 €). Collect. Sous licence Helsinn Healthcare S.A, Suisse. THERABEL LUCIEN PHARMA - 19 rue Alphonse de Neuville - 75017 PARIS - Tél : 01.44.40.57.00. 24 janvier 2011.

Le Pharmacien Responsable de notre établissement se tient à votre disposition au cas où vous souhaiteriez transmettre des appréciations sur la qualité de l'information dispensée par notre visite médicale ou exercer votre droit d'accès au fichier utilisé pour vous communiquer le présent document.