

## **ANNEXE II**

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DU MAINTIEN DES AUTORISATIONS DE  
MISE SUR LE MARCHÉ ET DES MODIFICATIONS DU RÉSUMÉ DES  
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA NOTICE PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

## CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

### RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DU NIMÉSULIDE (FORMULATIONS SYSTÉMIQUES) (voir annexe I)

Le nimésulide est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Il n'est délivré que sur ordonnance et est autorisé en Europe depuis 1985.

Des médicaments contenant du nimésulide sont actuellement commercialisés dans plus de 50 pays de par le monde, en particulier en Europe et en Amérique du Sud.

En Europe, le nimésulide est autorisé au niveau national dans 17 États membres (Autriche, Belgique, Bulgarie, Chypre, France, Grèce, Hongrie, Italie, Lettonie, Lituanie, Malte, Pologne, Portugal, République tchèque, Roumanie, Slovaquie et Slovénie).

Le nimésulide a fait l'objet d'une saisine formée au titre de l'article 31 déferée au CHMP en 2002, suite à une suspension nationale de licence en Finlande, puis en Espagne, en raison de préoccupations en matière d'hépatotoxicité. Dans ce cadre, il a été conclu, moyennant des positions divergentes soumises par la Finlande, l'Espagne et l'Irlande, que le profil bénéfice/risque de nimésulide pour un usage systémique demeurerait positif, sous réserve de révision des caractéristiques du produit, y compris une restriction de la dose orale maximale à 100 mg deux fois par jour. Cette décision a été entérinée par la Commission européenne en avril 2004 et les caractéristiques du produit ont ensuite été modifiées de manière à inclure une contre-indication pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique et des mises en garde contre le risque d'hépatite, d'hépatite fulminante (y compris des cas à issue fatale), de jaunisse et de cholestase. La version harmonisée des caractéristiques du produit a été mise en œuvre dans les États membres entre la fin de l'année 2004 et le début de l'année 2005.

En date du 15 mai 2007, à la suite de nouvelles informations relatives à la sécurité concernant des cas d'insuffisance hépatique fulgurante associés au nimésulide, l'*Irish Medicines Board* a suspendu les autorisations nationales de mise sur le marché de tous les médicaments systémiques contenant du nimésulide disponibles en Irlande. L'*Irish Medicines Board* en a informé l'EMA, les autres États membres et les titulaires des autorisations de mise sur le marché, conformément à l'article 107, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée.

Au cours de sa réunion plénière de mai 2007, le CHMP a pris en compte les nouvelles données relatives à la sécurité provenant d'Irlande et relatives au risque d'insuffisance hépatique fulminante associée au nimésulide, ainsi que les données disponibles issues de la littérature publiée, et a conclu que les données en matière d'hépatotoxicité relatives au nimésulide devaient faire l'objet d'un examen, conformément à l'article 107, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée.

Le CHMP a procédé à un nouvel examen des données présentées, y compris les réponses fournies par les titulaires des autorisations de mise sur le marché (TAMM), les données de pharmacovigilance fournies par les États membres, les données fournies par l'EMA et un examen de la littérature. Cet examen était axé sur la sécurité hépatique du nimésulide, compte tenu de la préoccupation majeure suscitée par les données fournies par l'Irlande et dans le cadre défini de l'article 107.

Le signe d'hépatotoxicité observé en Irlande a démontré que, dans ce pays, le nimésulide était associé à davantage de cas d'insuffisance hépatique fulminante non associée au paracétamol, non-A, non-B, et nécessitant une greffe du foie, que tout autre médicament. Certains cas signalés ont toutefois été rendus ambigus par une maladie/prise de médicaments hépatotoxiques concomitantes, empêchant de conclure à un lien de causalité évident avec le nimésulide.

L'évaluation de l'ensemble des données rapportées spontanément postérieurement à la commercialisation, des études cliniques et des données épidémiologiques, révèle que la fréquence des effets hépatiques graves avec le nimésulide est supérieure à celle obtenue avec d'autres AINS. Toutefois, à l'exception d'effets indésirables hépatiques graves signalés en Irlande, l'examen de l'ensemble des données présentées ne modifie pas le profil de sécurité du nimésulide, tel qu'établi à l'issue du premier avis rendu par le CHMP.

Le CHMP a étudié le profil de toxicité gastro-intestinale du nimésulide par rapport à d'autres AINS, et les conséquences éventuelles d'un passage à d'autres AINS présentant un risque gastro-intestinal moindre ont été analysées. L'évaluation de ces conséquences a été étayée par une simulation de l'impact éventuel du retrait du nimésulide en Italie. Cette simulation a révélé une réduction appréciable des hospitalisations dues à des lésions hépatiques tandis que les hospitalisations dues à une toxicité gastro-intestinale étaient susceptibles d'augmenter.

*Enfin, conformément aux données soumises par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, la majorité des troubles hépatiques (56%) sont apparus au bout de deux semaines de traitement. Dès lors, une période de traitement d'une durée de 15 jours au plus pourrait limiter le risque de lésion hépatique grave.*

*Après examen de l'ensemble des preuves disponibles, le CHMP a conclu que les données ne justifiaient pas une suspension de toutes les autorisations de mise sur le marché en Europe.*

*Le CHMP a estimé que les mesures de minimisation du risque adoptées au terme de la première saisine ont permis de contenir l'incidence des lésions hépatiques les plus graves. L'utilisation du nimésulide en stricte conformité avec les recommandations figurant dans les caractéristiques du produit s'est avérée tout aussi efficace dans la réduction de la toxicité hépatique. Les restrictions supplémentaires figurant dans les caractéristiques du produit, associées à une durée limitée du traitement et au retrait des boîtes d'une taille supérieure à 30 unités, visent à minimiser davantage un tel risque, à l'instar des conditions (voir annexe IV) et de l'effort consenti par les autorités nationales compétentes en matière d'activités d'éducation et d'information à l'intention des prescripteurs et des patients.*

L'examen a permis de conclure qu'une faible augmentation du risque absolu d'effets hépatotoxiques associés au nimésulide ne peut être exclue, et ce malgré le fait que le rapport risque/bénéfice global demeure positif.

Globalement, le profil risque/bénéfice des médicaments contenant du nimésulide à usage systémique demeure favorable et les autorisations de mise sur le marché des produits contenant du nimésulide à usage systémique doivent être maintenues, moyennant les restrictions suivantes:

- la décision de prescription du nimésulide doit reposer sur une évaluation des risques globaux du patient considéré individuellement;
- la durée maximale d'un traitement par nimésulide est de 15 jours. Dès lors, les boîtes de plus de 30 unités doivent être retirées et ne doivent pas être autorisées;
- de nouvelles contre-indications et des mises en garde renforcées ont été ajoutées au résumé des caractéristiques du produit et à la notice afin de limiter l'exposition de patients ne présentant pas de facteurs de risque d'effets hépatiques au nimésulide.

En outre, le maintien des autorisations de mise sur le marché est soumis aux conditions suivantes:

- présentation de PSUR (rapports périodiques actualisés de sécurité) tous les six mois;
- mise en œuvre d'une étude rétrospective, suivie d'une étude prospective dans les centres de transplantation;
- mise à jour du plan de gestion du risque;
- information des professionnels des soins de santé au moyen d'une lettre «d'information destinée aux professionnels de santé».

## **MOTIFS DU MAINTIEN DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ ET DES MODIFICATIONS DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT ET DE LA NOTICE**

Après examen de l'ensemble des données disponibles sur l'hépatotoxicité, le CHMP a conclu que:

- le nimésulide a révélé une fréquence supérieure de réactions hépatiques graves. Toutefois, le profil global de sécurité du nimésulide n'est pas modifié;
- le CHMP a examiné le profil de toxicité gastro-intestinal du nimésulide et les éventuelles conséquences d'un passage à d'autres AINS;
- le fait de limiter la durée du traitement par nimésulide à 15 jours au plus peut limiter le risque de lésions hépatiques graves.

Le CHMP a recommandé le maintien des autorisations de mise sur le marché pour tous les médicaments cités à l'annexe I de la décision ainsi que la modification des parties pertinentes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice ayant trait aux formulations systémiques du nimésulide, tel qu'établi à l'annexe III de la décision, conformément à l'article 107, paragraphe 2, de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée. Les conditions relatives aux autorisations de mise sur le marché sont définies à l'annexe IV de cette décision.