

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES,
LES VOIES D'ADMINISTRATION
ET LES TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DU
MÉDICAMENT, LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DANS LES ÉTATS MEMBRES, EN
NORVÈGE ET EN ISLANDE**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Ceoxx 25 mg tabletten	25 mg	Comprimé	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Ceoxx 50 mg tabletten	50 mg	Comprimé	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien AUSTRIA	Coxxil 12, 5 mg/5 ml orale suspension	12, 5 mg/5 ml	Suspension buvable	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Coxxil 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml	Suspension buvable	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Coxxil 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Comprimé	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Coxxil 25 mg tabletten	25 mg	Comprimé	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Vioxx 12,5 mg tabletten	12,5 mg	Comprimé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Vioxx 25 mg tabletten	25 mg		Comprimé	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Vioxx 12, 5 mg/5 ml orale suspension	12, 5 mg/5 ml		Suspension buvable	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Vioxx 25 mg/5 ml orale suspension	25 mg/5 ml		Suspension buvable	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Vioxx Dolor 25 mg tabletten	25 mg		Comprimé	Voie orale
Autriche	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City-Straße 6 A-1220 Wien Austria	Vioxx Dolor 50 mg tabletten	50 mg		Comprimé	Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme, B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Vioxx	12, 5 mg		Comprimé	Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Vioxx	12, 5 mg/5 ml		Suspension buvable	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Vioxx	25 mg/ 5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Vioxx	25 mg	Comprimé		Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Flogoxxa	25 mg	Comprimé		Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Flogoxxa	50 mg	Comprimé		Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Foldoxx	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Foldoxx	25 mg	Comprimé		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Foldoxx	25 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Vioxxdolor	25 mg	Comprimé		Voie orale
Belgique	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg, 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Vioxxdolor	50 mg	Comprimé		Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Vioxx	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Vioxx	25 mg	Comprimé		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Meroxx	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Meroxx	25 mg	Comprimé		Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Meroxx	12, 5 ml/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Meroxx	25 ml/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Vioxxalt	25 mg	Comprimé		Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V.	Vioxxalt	50 mg	Comprimé		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Pays-Bas					
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Pays-Bas	Rofecoxib, MSD	25 mg	Comprimé		Voie orale
Danemark	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Pays-Bas	Rofecoxib, MSD	50 mg	Comprimé		Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Pays-Bas	Ceoxxa	25 mg	Comprimé		Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Pays-Bas	Ceoxxa	50 mg	Comprimé		Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Pays-Bas	Vioxx	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarleem Pays-Bas	Vioxx	25 mg	Comprimé		Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V.	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas					
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Vioxxakut	25 mg	Comprimé		Voie orale
Finlande	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Pays-Bas	Vioxxakut	50 mg	Comprimé		Voie orale
France	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 France	Vioxx	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
France	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 France	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
France	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 France	Vioxx	25 mg	Comprimé		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
France	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 France	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
France	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 France	Meoroxx	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
France	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 France	Meoroxx	12, 5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
France	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 France	Meoroxx	25 mg	Comprimé		Voie orale
France	Laboratoires Merck Sharp & Dohme – Chibret 3, avenue Hoche 75114 Paris cedex 08 France	Meoroxx	25 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Allemagne	Vioxx Dolor 25 mg Tabletten	25 mg	Comprimé		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Allemagne	Vioxx Dolor 50 mg Tabletten	50 mg		Comprimé	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Allemagne	Ceoxx 25 mg Tabletten	25 mg		Comprimé	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Allemagne	Ceoxx 50 mg Tabletten	50 mg		Comprimé	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Allemagne	Rofecoxib MSD 12,5 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	12,5 mg/5 ml		Suspension buvable	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Allemagne	Rofecoxib MSD 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	25 mg/5 ml		Suspension buvable	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Allemagne	Rofecoxib MSD 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg		Comprimé	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Allemagne	Rofecoxib MSD 25 mg Tabletten	25 mg		Comprimé	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH	Vioxx 12,5 mg/5 ml	12,5 mg/5 ml		Suspension buvable	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Lindenplatz 1 D-85540 Haar Allemagne		Suspension zum Einnehmen			
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Allemagne	Vioxx 25 mg/5 ml Suspension zum Einnehmen	25 mg/5 ml		Suspension buvable	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Allemagne	Vioxx 12, 5 mg Tabletten	12, 5 mg		Comprimé	Voie orale
Allemagne	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Allemagne	Vioxx 25 mg Tabletten	25 mg		Comprimé	Voie orale
Grèce	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grèce	Vioxx	12, 5 mg		Comprimé	Voie orale
Grèce	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grèce	Vioxx	25 mg		Comprimé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Grèce	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grèce	Vioxx	12, 5 mg/5 ml		Suspension buvable	Voie orale
Grèce	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grèce	Vioxx	25 mg/5 ml		Suspension buvable	Voie orale
Grèce	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grèce	Peroxx	12, 5 mg		Comprimé	Voie orale
Grèce	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grèce	Peroxx	25 mg		Comprimé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Grèce	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grèce	Peroxx	12, 5 mg/5 ml		Suspension buvable	Voie orale
Grèce	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18 th Km Athens- Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Grèce	Peroxx	25 mg/5 ml		Suspension buvable	Voie orale
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Pays-Bas	Vioxx	12, 5 mg/5 ml		Suspension buvable	Voie orale
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Pays-Bas	Vioxx	25 mg/5 ml		Suspension buvable	Voie orale
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Pays-Bas	Vioxx	12, 5 mg		Comprimé	Voie orale
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581,	Vioxx	25 mg		Comprimé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	2003 P.C., Haarlem, Pays-Bas					
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Pays-Bas	Vioxxakut	25 mg	Comprimé		Voie orale
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Pays-Bas	Vioxxakut	50 mg	Comprimé		Voie orale
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Pays-Bas	Ceoxx	25 mg	Comprimé		Voie orale
Islande	Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, Post Bus 581, 2003 P.C., Haarlem, Pays-Bas	Ceoxx	50 mg	Comprimé		Voie orale
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni	Ceoxx	25 mg	Comprimé		Voie orale
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni	Ceoxx	50 mg	Comprimé		Voie orale
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Royaume-Uni					
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni	Vioxx	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Irlande	Merck Sharp & Dohme Limited; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni	Vioxx	25 mg	Comprimé		Voie orale
Italie	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italie	Vioxx	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Italie	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italie	Vioxx	25 mg	Comprimé		Voie orale
Italie	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italie	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Italie	Merck Sharp E Dohme (Italia)	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italie					
Italie	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italie	Arofexx	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Italie	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italie	Arofexx	25 mg	Comprimé		Voie orale
Italie	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italie	Arofexx	12, 5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Italie	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italie	Arofexx	25 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Italie	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italie	Coxxil	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Italie	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italie	Coxxil	25 mg	Comprimé		Voie orale
Italie	Istituto Gentili S.p.A.	Coxxil	12, 5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italie					
Italie	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 56125 Pisa Italie	Coxxil	25 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Italie	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italie	Dolcoxx	25 mg	Comprimé		Voie orale
Italie	Merck Sharp E Dohme (Italia) S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italie	Dolcoxx	50 mg	Comprimé		Voie orale
Italie	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Rome Italie	Miraxx	25 mg	Comprimé		Voie orale
Italie	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italie	Miraxx	50 mg	Comprimé		Voie orale
Italie	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italie	Dolostop	25 mg	Comprimé		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Italie	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italie	Dolostop	50 mg	Comprimé		Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels Belgique	Vioxx	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Brussels Belgique	Vioxx	25 mg	Comprimé		Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 B-1180 Bruxelles Belgique	Vioxx	12, 5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 1180 Brussels Belgique	Vioxx	25 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgique	Foldoxx	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo	Foldoxx	25 mg	Comprimé		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgique					
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgique	Foldoxx	12, 5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgique	Foldoxx	25 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgique	Flogoxxa	25 mg	Comprimé		Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgique	Flogoxxa	50 mg	Comprimé		Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgique	Vioxxdolor	25 mg	Comprimé		Voie orale
Luxembourg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo	Vioxxdolor	50 mg	Comprimé		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Waterloosesteenweg 1135 1180 Brussels Belgique					
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxx 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxx 25 mg tabletten	25 mg	Comprimé		Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxx 12, 5 mg/5 ml suspensie	12, 5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxx 25 mg/5 ml suspensie	25 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Balasys 12, 5 mg tabletten	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Balasys 25 mg tabletten	25 mg	Comprimé		Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581	Balasys 12, 5 mg/5 ml suspensie	12, 5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	2003 P.C. Haarlem Pays-Bas					
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Balasys 25 mg/5 ml suspensie	25 mg/5 ml		Suspension buvable	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Ceoxx 25 mg tabletten	25 mg		Comprimé	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Ceoxx 50 mg tabletten	50 mg		Comprimé	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxx acute pijn 25 mg tabletten	25 mg		Comprimé	Voie orale
Pays-Bas	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxx acute pijn 50 mg tabletten	50 mg		Comprimé	Voie orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxx	12, 5 mg/ml		Suspension buvable	Voie orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem	Vioxx	25 mg/ml		Suspension buvable	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Pays-Bas					
Norvège	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxx	12,5 mg	Comprimé		Voie orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxx	12,5 mg	Comprimé		Voie orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxx	25 mg	Comprimé		Voie orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Ceox	25 mg	Comprimé		Voie orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Ceox	50 mg	Comprimé		Voie orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxx AC	25 mg	Comprimé		Voie orale
Norvège	Merck Sharp & Dohme BV, Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxx AC	50 mg	Comprimé		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Acoxxin	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Acoxxin	25 mg	Comprimé		Voie orale
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Acoxxin	12, 5 mg/ml	Suspension buvable		Voie orale
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Acoxxin	25 mg/ml	Suspension buvable		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos - Portugal	Ceoxx	25 mg	Comprimé		Voie orale
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edificio Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Ceoxx	50 mg	Comprimé		Voie orale
Portugal	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo P.O Box 1001 2745-557 Barcarena Portugal	Coxxil	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Portugal	Ferraz Lynce, S.A. Rua Consiglieri Pedroso, 123 Queluz de Baixo P.O Box 1001 2745-557 Barcarena 2745-558 Portugal	Coxxil	25 mg	Comprimé		Voie orale
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edificio Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo	Coxxil	12, 5 mg/ml	Suspension buvable		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Portugal	2770-192 Paço d'Arcos - Portugal Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 P.O Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugal	Coxxil	25 mg/ml	Suspension buvable		Voie orale
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19-P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço D'Arcos - Portugal	Dolocoxx	25 mg	Comprimé		Voie orale
Portugal	Laboratórios Químico-Farmacêuticos Chibret, Lda. Quinta da Fonte Edifício Vasco da Gama 19 - P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço D'Arcos - Portugal	Dolocoxx	50 mg	Comprimé		Voie orale
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19 - P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugal	Trioxx	25 mg	Comprimé		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama, 19 P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos - Portugal	Triox	50 mg		Comprimé	Voie orale
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Vioxx	12, 5 mg/ml		Suspension buvable	Voie orale
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Vioxx	25 mg/ml		Suspension buvable	Voie orale
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Vioxx	12, 5 mg		Comprimé	Voie orale
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama 19, P.O. Box 214 Porto Salvo 2770-192 Paço d' Arcos – Portugal	Vioxx	12, 5 mg		Comprimé	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Espagne	Laboratorios Abello S.A Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espagne	Movtor 25 mg	25 mg	Comprimé		Voie orale
Espagne	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espagne	Movtor 50 mg	50 mg	Comprimé		Voie orale
Espagne	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espagne	Ceoxx 25 mg	25 mg	Comprimé		Voie orale
Espagne	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espagne	Ceoxx 50 mg	50 mg	Comprimé		Voie orale
Espagne	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espagne	Vioxx 12, 5 mg/5 ml	12, 5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Espagne	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espagne	Vioxx 25 mg/5 ml	25 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Espagne	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espagne	Vioxx	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Espagne	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espagne	Vioxx	25 mg	Comprimé		Voie orale
Espagne	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espagne	Recox 12, 5 mg	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Espagne	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espagne	Recox 25 mg	25 mg	Comprimé		Voie orale
Espagne	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espagne	Recox 12, 5 mg/5ml	12, 5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Espagne	Laboratorios Abello S.A C/Josefa Valcarcel, 38 28027 Madrid Espagne	Recox 25 mg/5ml	25 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxx	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxx	25 mg	Comprimé		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Suède	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxx	12,5 mg/ml	Suspension buvable		Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxx	25 mg/ml	Suspension buvable		Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme BV Warderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Ceox	25 mg	Comprimé		Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Ceox	50 mg	Comprimé		Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxxakut	25 mg	Comprimé		Voie orale
Suède	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Pays-Bas	Vioxxakut	50mg	Comprimé		Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Royaume-Uni	Axxel	12,5 mg	Comprimé		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Royaume-Uni	Axxelor	25 mg	Comprimé		Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Royaume-Uni	Axxelor	12,5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Royaume-Uni	Axxelor	25 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Royaume-Uni	Coxxid	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Royaume-Uni	Coxxid	25 mg	Comprimé		Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Royaume-Uni	Coxxid	12,5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Royaume-Uni	Coxxid	25 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Royaume-Uni	Ceox	25 mg	Comprimé		Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Royaume-Uni	Ceox	50 mg	Comprimé		Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Royaume-Uni	Movtor	25 mg	Comprimé		Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Royaume-Uni	Movtor	50 mg	Comprimé		Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Royaume-Uni	Viox	12,5 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Royaume-Uni	Viox	25 mg/5 ml	Suspension buvable		Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Royaume-Uni	Viox	12, 5 mg	Comprimé		Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited	Viox	25 mg	Comprimé		Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de fabrication</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
	Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Royaume-Uni					
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Royaume-Uni	Vioxxacute	25 mg	Comprimé		Voie orale
Royaume-Uni	Merck Sharp & Dohme Limited Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire, EN11 9BU Royaume-Uni	Vioxxacute	50 mg	Comprimé		Voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU/DES RÉSUMÉ(S) DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DES MÉDICAMENTS CONTENANT DU CÉLÉCOXIB, DE L'ÉTORICOXIB, DU PARÉCOXIB, DU ROFÉCOXIB ET DU VALDÉCOXIB

- INTRODUCTION

Les inhibiteurs de la COX-2, le célécoxib, l'étoricoxib, le rofécoxib, le parécoxib et le valdécoxib, constituent un groupe relativement nouveau de substances dont l'action pharmacologique commune est l'inhibition sélective de la cyclooxygénase-2. Les inhibiteurs de la COX-2 ont été introduits en pratique médicale pour le traitement des patients souffrant de maladie dégénérative inflammatoire chronique, telle que la polyarthrite et l'arthrose.

Le rofécoxib et le célécoxib ont d'abord été autorisés dans l'UE pour ces indications, puis le rofécoxib a été autorisé pour le traitement de la douleur aiguë et de la douleur due à la dysménorrhée primaire. L'étoricoxib ensuite a reçu une autorisation pour les maladies rhumatismales, notamment la l'arthrite goutteuse, dans certains États membres de l'UE. Le valdécoxib est autorisé pour les indications rhumatismales et la dysménorrhée primaire et a reçu l'autorisation après le début de la procédure de saisine. Le parécoxib, une pro-drogue du valdécoxib, est autorisé pour le traitement de courte durée de la douleur post-chirurgicale, lorsqu'il est utilisé par voie intraveineuse ou intramusculaire. Le célécoxib a reçu une autorisation en octobre 2003 pour une indication orpheline (polypose adénomateuse familiale).

Les inhibiteurs de la COX-2 ont fait l'objet d'études cliniques de grande envergure et on dispose aujourd'hui d'un grand nombre de données toxicologiques, pharmacologiques, cliniques et épidémiologiques. Lors de la première autorisation, les données montrant les avantages d'un traitement de longue durée des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde et d'arthrose par rapport aux AINS habituels étaient insuffisantes. De plus, la tolérance des inhibiteurs de la COX-2 dans des conditions normales d'utilisation, c'est-à-dire hors études cliniques, était mal connue comme c'est le cas pour presque toutes les nouvelles entités chimiques introduites dans une large pratique médicale. Des essais cliniques de grande envergure (VIGOR : rofécoxib contre naproxène, CLASS : célécoxib contre diclofénac ou ibuprofène) utilisant des doses élevées ont été menées et publiées dans ce domaine, en particulier pour étudier la tolérance gastro-intestinale (GI).

En juillet 2002, la France a demandé au CSP de donner son avis, dans le cadre de l'article 31 de la directive 2001/83 CE, telle que modifiée, sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait des autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant des inhibiteurs de la COX-2 (célécoxib, étoricoxib, rofécoxib, valdécoxib et parécoxib) en réévaluant le profil bénéfice/risque de cette catégorie de produits.

Le CSP, au cours de sa réunion qui s'est tenue entre du 23 au 25 juillet 2002, a décidé de lancer une procédure de saisine dans le cadre de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, sur les médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécoxib, du rofécoxib et du valdécoxib. Les questions identifiées concernaient la sécurité gastro-intestinale et cardio-vasculaire. En octobre 2002, le CSP a demandé un complément d'information concernant les réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et œdème de Quincke) et les réactions cutanées graves, notamment le syndrome de Stevens-Johnson, l'épidermolyse bulleuse toxique, l'érythème polymorphe et la dermatite exfoliative chez des patients traités avec des inhibiteurs de la COX-2.

- QUESTIONS RELATIVES A L'EFFICACITE

L'efficacité du rofécoxib a été démontrée dans le traitement de la polyarthrite ou de l'arthrose, de la douleur aiguë et de la douleur due à la dysménorrhée primaire. Son efficacité était supérieure à celle du placebo et similaire à celle des AINS non sélectifs (diclofénac, naproxène, ibuprofène) avec des paramètres cliniques comparables, des dosages équivalents et une durée de traitement identique.

- ASPECTS RELATIFS A LA SECURITE

Toxicité gastro-intestinale

Les données disponibles ne démontrent pas d'avantage gastro-intestinal significatif et constant pour les inhibiteurs de la COX-2 par rapport aux AINS conventionnels. Les données cliniques spécifique au rofécoxib étaient en accord avec un avantage GI par rapport au naproxène. Toutefois, l'avantage GI était moindre par rapport au diclofénac.

Le CSP a décidé d'ajouter, dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de tous les inhibiteurs de la COX-2, une remarque générale aux paragraphes 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi» et 5.1 «Propriétés pharmacodynamiques» pour les patients présentant un risque de développer des complications gastro-intestinales avec des AINS.

On ignore si le profil de toxicité gastro-intestinale des inhibiteurs de la COX-2 associés à l'acide acétylsalicylique est inférieur à celui des AINS conventionnels administrés avec de l'acide acétylsalicylique, mais aucun élément ne permet de dire qu'il est supérieur. Sur la base des données actuelles concernant le rofécoxib, il est nécessaire de mettre à jour l'information du produit pour y inclure l'augmentation potentielle de la toxicité gastro-intestinale par rapport aux inhibiteurs de la COX-2 ou à l'acide acétylsalicylique administrés seuls.

Suite aux discussions et à l'évaluation des données fournies pour les autres inhibiteurs de la COX-2, le CSP a décidé de mettre à jour le paragraphe 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi» du RCP concernant l'utilisation concomitante de tous les inhibiteurs de la COX-2 avec l'acide acétylsalicylique.

Toxicité cardio-vasculaire

Les données pré-cliniques disponibles sont préoccupantes en ce qui concerne la sécurité cardio-vasculaire (CV), en particulier pour l'infarctus du myocarde (IM); toutefois, des résultats contradictoires ont souvent été obtenus. La différence de l'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 pourrait avoir une signification clinique pour les patients présentant un risque de réactions thromboemboliques.

On peut considérer qu'il y a une tendance à l'accroissement du risque CV global plus élevé, en particulier du risque d'IM, associée à l'utilisation du rofécoxib par rapport au naxoprène. Contrairement aux AINS inhibiteurs de la COX-1, les inhibiteurs de la COX-2, y compris le rofécoxib, n'ont aucun effet antiplaquettaire à des doses thérapeutiques. En ce qui concerne le risque CV, on peut estimer que les inhibiteurs de la COX-2 présentent un léger désavantage de sécurité par rapport aux AINS conventionnels. Par conséquent, le RCP doit être mis à jour pour tous les inhibiteurs de la COX-2, y compris le célécoxib, dans le paragraphe 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi» avec l'ajout d'une mise en garde destinée aux patients ayant des antécédents de maladie cardio-vasculaire ou pour ceux ayant un traitement prophylactique des maladies cardio-vasculaire thromboemboliques par l'acide acétylsalicylique à faible dose.

Hypersensibilité et réactions cutanées graves

Un nombre réduit de réactions cutanées ou de réactions d'hypersensibilité a été observé pour le rofécoxib dans les études cliniques. Les rapports spontanés sont également demeurés peu nombreux pour le rofécoxib.

En outre, des cas isolés de réactions indésirables cutanées graves, c'est-à-dire syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique, ont été signalés avec le rofécoxib. Les chiffres absolus et les estimations de la fréquence semblent montrer que ces réactions indésirables sont très rares et que leur fréquence n'est pas très différente de celle observée avec les AINS conventionnels.

Afin d'attirer l'attention en pratique clinique sur ces réactions indésirables mettant potentiellement en danger la vie des patients, le CSP a décidé d'inclure une mention générale relative à l'hypersensibilité et aux réactions cutanées graves au paragraphe 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi» des RCP de tous les inhibiteurs de la COX-2.

TEXTE HARMONISÉ POUR LES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DE TOUS LES INHIBITEURS DE LA COX-2

Après évaluation des données fournies pour le célécoxib, l'étoricoxib, le rofécoxib, le valdécoxib et le parécoxib, le CSP a adopté le texte harmonisé qui devra être ajouté au RCP de tous les inhibiteurs de la COX-2 concernés par cette saisine ou par l'évaluation scientifique. Le texte du rofécoxib est le suivant :

Paragraphe 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi»

En raison de l'augmentation éventuelle des effets indésirables avec l'augmentation de la posologie de rofécoxib, des autres inhibiteurs de la COX-2 et des AINS, les patients devront être revus après augmentation de la posologie et si l'efficacité n'est pas améliorée, d'autres options thérapeutiques devront être envisagées (cf paragraphe 4.2).

Des complications gastro-intestinales hautes [perforations, ulcères ou saignements (PUH)], dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par rofécoxib.

La prudence sera de rigueur chez les patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : les sujets âgés, les patients également traités par d'autres AINS ou par de l'acide acétylsalicylique, ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, tels qu'ulcère et hémorragie.

Il existe un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux avec le rofécoxib, les autres inhibiteurs de la COX-2 et les AINS en cas d'association avec l'acide acétylsalicylique (même à faibles posologies).

En raison de leur absence d'effet sur la fonction plaquettaire, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Le rofécoxib—n'inhibant pas l'agrégation plaquettaire, les traitements antiagrégants plaquettaires (par exemple l'acide acétylsalicylique) ne doivent pas être arrêtés. Et s'ils sont indiqués, les traitements antiagrégants plaquettaires devront être envisagés chez les patients à risque ou ayant des antécédents d'événements cardiovasculaires ou thrombotiques (infarctus du myocarde, angine de poitrine, cardiopathie ischémique, athérosclérose, AVC, ischémie cérébrale, pontage coronarien ou chirurgie vasculaire périphérique) (cf. paragraphes 4.5 et 5.1).

La prudence sera de rigueur chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne en raison du profil pharmacodynamique des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 mentionné ci-dessus. Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par rofécoxib sera envisagé s'il existe une preuve clinique de détérioration symptomatique de l'état de ces patients.

Des réactions cutanées graves, incluant l'eczéma exfoliatif, syndrome de Stevens Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) ont été rapportées en association avec l'utilisation d'AINS dont le rofécoxib depuis la mise sur le marché du médicament (cf paragraphe. 4.8). Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et œdème de Quincke) ont été rapportées chez des patients recevant du rofécoxib (cf paragraphe. 4.8). Le traitement par rofécoxib doit être arrêté dès les premiers signes d'hypersensibilité.

Paragraphe 5.1 «Propriétés pharmacodynamiques»

Le rofécoxib par voie orale est un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) aux doses utilisées en clinique.

La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, la COX-1 et la COX-2 ont été identifiées. La COX-2 est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires, et est supposée être principalement responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale et

certaines fonctions du système nerveux central (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle pourrait jouer également un rôle dans la cicatrisation de l'ulcère. La COX-2 a été identifiée dans les tissus situés autour de l'ulcère gastrique chez l'homme, mais son implication dans la cicatrisation de l'ulcère n'a pas été établie.

La différence d'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peut avoir une signification clinique chez des patients ayant un risque de réactions thrombo-emboliques (cf paragraphe . 4.4). Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et par conséquent possiblement endothéliale) sans altérer le thromboxane plaquettaire. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que

- le Comité a étudié la saisine en vertu de l'article 31 de la directive 2001/83/CE, telle que modifiée, pour les médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécocix, du rofécoxib et du valdécoxib,
- le Comité a estimé qu'aucune nouvelle contre-indication ne devait être ajoutée aux résumés des caractéristiques du produit concernés,
- le Comité a conclu qu'une mise en garde devait être ajoutée pour la sécurité gastro-intestinale des médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécocix, du rofécoxib et du valdécoxib, principalement en ce qui concerne l'association avec l'acide acétylsalicylique,
- le Comité a conclu qu'une mise en garde devait être ajoutée pour la sécurité cardio-vasculaire des médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécocix, du rofécoxib et du valdécoxib, principalement en ce qui concerne le risque d'infarctus du myocarde,
- le Comité a conclu qu'une mise en garde devait être ajoutée/modifiée pour les effets cutanés graves et les réactions d'hypersensibilité observés ou potentiels des médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécocix, du rofécoxib et du valdécoxib,
- le Comité a, par conséquent, considéré que l'équilibre bénéfice/risque des médicaments contenant du célécoxib, de l'étoricoxib, du parécocix, du rofécoxib et du valdécoxib restait favorable.

En conséquence de quoi, le CSP a recommandé le maintien des demandes/autorisations de mise sur le marché des médicaments contenant du rofécoxib indiqués à l'annexe I pour le soulagement symptomatique de l'arthrose (OA) et de la polyarthrite rhumatoïde (RA), de la douleur aiguë et de la douleur due à la dysménorrhée primaire dans sa forme modifiée conformément au RCP révisé selon la description de l'annexe III.

ANNEXE III

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

NOTE :

CE RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT (RCP) EST CELUI AYANT ETE ANNEXE A LA DECISION DE LA COMMISSION RELATIVE A LA SAISINE COMMUNAUTAIRE.

APRES LA DECISION DE LA COMMISSION, CE RCP FERA, SI NECESSAIRE, L'OBJET DE MISES A JOUR PAR LES AUTORITES COMPETENTES DE L'ETAT-MEMBRE. PAR CONSEQUENT, CE RCP PEUT NE PAS CORRESPONDRE A LA VERSION ACTUELLE.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

<NOM COMMERCIAL (cf. Annexe I)> 25 mg, comprimés

<NOM COMMERCIAL (cf. Annexe I)> 50 mg, comprimés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 25 mg ou 50 mg de rofécoxib.

Pour les excipients, cf paragraphe 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

50 mg : Comprimé de couleur orange, rond ≤marqué « MSD 744 » sur une face.

25 mg : Comprimé de couleur jaune, rond ≤marqué « MSD 741 » sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Soulagement de la douleur aiguë.

Soulagement de la douleur due à la dysménorrhée primaire.

4.2 Posologie et mode d'administration

<NOM COMMERCIAL> est administré par voie orale.

<NOM COMMERCIAL> peut être pris avec ou sans aliments.

<NOM COMMERCIAL> ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec d'autres médicaments contenant la même substance active, le rofécoxib.

<NOM COMMERCIAL> est indiqué seulement pour le traitement symptomatique de la phase aiguë des douleurs (habituellement pas plus de 5 jours). L'utilisation chronique de <NOM COMMERCIAL> 50 mg par jour n'est pas recommandé.

Douleur aiguë

La dose initiale recommandée est de 50 mg une fois par jour. Les doses suivantes seront de 25 ou 50 mg une fois par jour. La dose journalière maximale recommandée est de 50 mg.

Dysménorrhée primaire

La dose recommandée est de 25 ou 50 mg une fois par jour. La dose journalière maximale recommandée est de 50 mg.

<NOM COMMERCIAL> est plus efficace chez les patients souffrant d'une douleur aiguë légère à modérément sévère. Chez les patients souffrant d'une douleur sévère, on a démontré que <NOM COMMERCIAL> diminuait l'usage de narcotiques bien que celui-ci ne soit pas un substitut des narcotiques (cf paragraphe 5.1).

Sujet âgé

Chez le sujet âgé (> 65 ans), la dose plus faible (25 mg par jour) sera utilisée pour l'initiation du traitement. Une attention particulière sera portée chez le sujet âgé lorsque la dose quotidienne est augmentée de 25 mg à 50 mg.

Insuffisance hépatique :

(cf paragraphe . 4.3)

Insuffisance rénale :

Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/min (cf paragraphe . 4.4 et 5.2). <NOM COMMERCIAL> est contre-indiqué chez les patients ayant une clairance de la créatinine <30 ml/min (cf paragraphe . 4.3).

Utilisation en pédiatrie :

<NOM COMMERCIAL> n'est pas indiqué chez l'enfant.

4.3 Contre-indications

Antécédents d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (cf paragraphe . 6.1).

Ulcère peptique évolutif ou un saignement gastro-intestinal.

Antécédents de bronchospasme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaire ou de réactions de type allergique déclenchés par la prise d'acide acétylsalicylique ou la prise d'AINS y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2).

3^{ème} trimestre de la grossesse et allaitement (cf paragraphe . 4.6 et 5.3).

Insuffisance hépatique.

Clairance de la créatinine estimée <30 ml/mn.

Maladie inflammatoire de l'intestin.

Insuffisance cardiaque congestive sévère (classe III-IV de la NYHA).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

En raison de l'augmentation éventuelle des effets indésirables avec l'augmentation de la posologie de rofécoxib, des autres inhibiteurs de la COX-2 et des AINS, les patients devront être revus après augmentation de la posologie et, si l'efficacité n'est pas améliorée, d'autres options thérapeutiques devront être envisagées (cf paragraphe 4.2).

Des complications gastro-intestinales hautes [perforations, ulcères ou saignements (PUH)], dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par rofécoxib.

La prudence sera de rigueur lors du traitement des patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : les sujets âgés, les patients également traités par d'autres AINS ou par de l'acide acétylsalicylique, ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, tels qu'ulcère et hémorragie.

Il existe un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux avec le rofécoxib, les autres inhibiteurs de la COX-2 et les AINS en cas d'administration concomitante avec l'acide acétylsalicylique (même à faibles posologies).

En raison de leur absence d'effet sur la fonction plaquettaire, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thromboemboliques. Le rofécoxib, n'inhibant pas l'agrégation plaquettaire, les

traitements antiagrégants plaquettaires (par exemple l'acide acétylsalicylique) ne doivent pas être arrêtés. S'ils sont indiqués, les traitements antiagrégants plaquettaires devront être envisagés chez les patients à risque ou ayant des antécédents d'événements cardiovasculaires ou thrombotiques (infarctus du myocarde, angine de poitrine, cardiopathie ischémique, athérosclérose, AVC, ischémie cérébrale, pontage coronarien ou chirurgie vasculaire périphérique). Cependant, il convient de noter que l'utilisation concomitante de 25 mg de rofécoxib et de faibles doses d'acide acétylsalicylique (81 mg) entraîne une augmentation du taux d'ulcérations endoscopiques comparée à l'utilisation de faibles doses d'acide acétylsalicylique seul (cf. paragraphe 4.5 et 5.1).

La prudence sera de rigueur chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne en raison du profil pharmacodynamique des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 mentionné ci-dessus. Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par rofécoxib sera envisagé s'il existe une preuve clinique de détérioration symptomatique de l'état de ces patients.

Les prostaglandines rénales peuvent jouer un rôle compensateur dans le maintien de la perfusion rénale. De ce fait, en cas d'altération de la perfusion rénale, l'administration du rofécoxib peut entraîner une diminution de la synthèse des prostaglandines et secondairement du débit sanguin rénal et altérer ainsi la fonction rénale. Les patients les plus exposés sont ceux chez lesquels préexistent une altération significative de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque non compensée ou une cirrhose. Chez ces sujets, la fonction rénale doit être surveillée.

Chez les patients fortement déshydratés, l'instauration d'un traitement par rofécoxib sera effectuée avec prudence. Il est conseillé de réhydrater les patients avant de débiter un traitement par rofécoxib.

Une rétention liquidienne, des œdèmes et une hypertension artérielle ont été observés chez des patients traités par rofécoxib. Ces effets semblent être dose-dépendants et ont été observés avec une fréquence accrue lors de l'utilisation chronique de rofécoxib et à des doses thérapeutiques plus élevées. L'incidence des cas d'hypertension artérielle avec le rofécoxib a été identique ou, dans de rares cas légèrement supérieure à certains autres AINS, à doses comparables. Comme le traitement par rofécoxib peut entraîner une rétention liquidienne, la prudence sera de rigueur chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche, d'hypertension artérielle et chez les patients ayant des œdèmes préexistants de toute nature. Chez ces patients, le rofécoxib sera initié à la dose recommandée la plus faible (cf. paragraphe 4.5).

Une surveillance médicale appropriée sera maintenue lors de l'utilisation du rofécoxib chez le sujet âgé et chez les patients ayant une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque (cf. paragraphe 4.2. et 4.3.).

Des réactions cutanées graves, incluant l'eczéma exfoliatif, syndrome de Stevens Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) ont été rapportées en association avec l'utilisation d'AINS dont le rofécoxib depuis la mise sur le marché du médicament (cf. paragraphe 4.8). Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et œdème de Quincke) ont été rapportées chez des patients recevant du rofécoxib (cf. paragraphe 4.8). Le traitement par rofécoxib doit être arrêté dès les premiers signes d'hypersensibilité.

Le rofécoxib peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation.

La prudence sera de rigueur en cas de co-administration du rofécoxib avec la warfarine ou avec d'autres anticoagulants oraux (cf. paragraphe 4.5).

L'utilisation de rofécoxib, comme celle de tout autre médicament connu pour inhiber la synthèse de la cyclo-oxygénase et des prostaglandines, n'est pas recommandée chez les femmes envisageant une grossesse (cf. paragraphe 4.6, 5.1 et 5.3).

Des élévations des transaminases ALAT et/ou ASAT (approximativement, trois fois ou plus la limite supérieure de la normale) ont été rapportées chez environ 1 % des patients au cours des

études cliniques réalisées sur le traitement de l'arthrite par le rofécoxib. En cas de symptômes et/ou de signes évocateurs d'atteinte hépatique ou en cas d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques, la persistance d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques sera recherchée. En cas de persistance de ces anomalies (trois fois la limite supérieure de la normale), le traitement par le rofécoxib devra être arrêté.

Enfants: le rofécoxib n'a pas été étudié chez l'enfant et ne sera utilisé que chez l'adulte.

<NOM COMMERCIAL comprimé contient du lactose. En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Interactions pharmacodynamiques

Chez des sujets stabilisés traités au long cours par la warfarine, l'administration de 25 mg/jour de rofécoxib s'est accompagnée d'une augmentation d'environ 8 % du temps de Quick exprimé en INR. Des observations d'augmentation de l'INR ont été rapportées, ayant conduit à l'interruption du traitement par la warfarine et dans certains cas à prendre des mesures afin d'inverser l'effet anticoagulant, chez des patients prenant du rofécoxib à des doses utilisées en clinique simultanément avec de la warfarine. Des observations isolées d'augmentation de l'INR ont été également rapportées chez des patients prenant du rofécoxib et l'anticoagulant, la fluindione. Par conséquent, le temps de Quick exprimé en INR des patients recevant des anticoagulants oraux sera étroitement surveillé, particulièrement pendant les tous premiers jours lors de l'instauration du traitement par le rofécoxib ou d'un changement de dose (cf paragraphe . 4.4).

Chez les patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée, l'administration de 25 mg/jour de rofécoxib avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (bénazépril, 10 mg à 40 mg/jour) pendant 4 semaines a été associée à une légère diminution de l'effet antihypertenseur (augmentation de la pression artérielle moyenne d'environ 2,8 mmHg) comparé à l'IEC administré seul. Comme pour les autres médicaments inhibant la cyclo-oxygénase, chez certains patients présentant une insuffisance rénale, la co-administration d'un IEC et de rofécoxib peut entraîner une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, habituellement réversible. Ces interactions doivent être prises en compte chez les patients prenant de façon concomitante du rofécoxib et un IEC.

L'utilisation concomitante d'AINS peut également réduire l'effet antihypertenseur des bêta-bloquants et des diurétiques ainsi que les autres effets des diurétiques. Il n'existe pas de données sur une possible interaction entre le rofécoxib et les bêta-bloquants ou les diurétiques.

A l'état d'équilibre, le rofécoxib à la posologie de 50 mg une fois par jour n'a pas eu d'effet sur l'activité antiplaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique. L'administration concomitante de rofécoxib et de doses plus élevées d'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS devra être évitée.

L'utilisation concomitante de 25 mg de rofécoxib et de faibles doses d'acide acétylsalicylique (81 mg) entraîne une augmentation du taux d'ulcérations endoscopiques, par rapport à l'utilisation de faibles doses d'acide acétylsalicylique seul (cf paragraphe . 5.1).

La co-administration de ciclosporine ou de tacrolimus et d'AINS peut augmenter l'effet néphrotoxique de la ciclosporine ou du tacrolimus. La fonction rénale devra être surveillée en cas d'utilisation concomitante du rofécoxib avec l'un de ces médicaments.

Interactions pharmacocinétiques

Effet du rofécoxib sur les paramètres pharmacocinétiques d'autres médicaments

Les concentrations plasmatiques de lithium peuvent être augmentées par les AINS. Depuis la mise sur le marché du rofécoxib, il y a eu des cas d'augmentation des concentrations plasmatiques de lithium.

<NOM COMMERCIAL>>, à la dose de 12,5, 25 et 50 mg, administré une fois par jour pendant 7 jours, n'a pas eu d'effet significatif sur les concentrations plasmatiques du méthotrexate mesurées par l'ASC_(0-24h) chez des patients recevant 7,5 à 20 mg de méthotrexate pour une polyarthrite rhumatoïde, une fois par semaine. Le rofécoxib à la posologie de 75 mg (soit une dose 3 à 6 fois plus élevée que celle recommandée dans l'arthrose) administré une fois par jour pendant 10 jours, a augmenté les concentrations plasmatiques du méthotrexate (ASC_(0-24h)) de 23 % chez des patients atteints de PR et recevant 7,5 mg à 15 mg par semaine de méthotrexate. Une surveillance adéquate de la toxicité du méthotrexate sera envisagée lorsque le rofécoxib et le méthotrexate seront administrés de façon concomitante.

Aucune interaction n'a été observée avec la digoxine dans les études de pharmacocinétique. Cependant, les patients à haut risque de toxicité par la digoxine seront surveillés lorsque le rofécoxib et la digoxine sont administrés de façon concomitante.

Des données *in vivo* concernant les interactions rofécoxib/warfarine et rofécoxib/théophylline suggèrent que le rofécoxib peut entraîner une inhibition modeste du CYP1A2. Une attention particulière sera portée en cas d'administration concomitante de rofécoxib et d'autres médicaments métabolisés principalement par le CYP1A2 (par exemple, la tacrine, le zileuton, l'olanzapine et la clozapine). Le rofécoxib 12,5 ; 25 et 50 mg administré une fois par jour pendant 7 jours a augmenté les concentrations plasmatiques de la théophylline (ASC_(0-∞)) de 38 % à 60 % chez des sujets sains ayant reçu une dose unique de 300 mg de théophylline. Une surveillance adéquate des concentrations plasmatiques de la théophylline sera envisagée lors de l'instauration ou d'un changement de traitement par le rofécoxib chez des patients recevant de la théophylline.

Le potentiel d'inhibition ou d'induction du CYP3A4 par le rofécoxib a été évalué dans des études chez l'homme en utilisant le test au midazolam par voie orale et le test respiratoire à l'érythromycine par voie intraveineuse. Le rofécoxib (25 mg par jour pendant 12 jours) a entraîné une induction modeste du métabolisme du midazolam catalysé par le CYP3A4, réduisant ainsi de 30 % l'aire sous la courbe du midazolam. Cette réduction est plus probablement due à une augmentation de l'effet de premier passage par induction de l'activité du CYP3A4 intestinal par le rofécoxib. Comparativement au placebo, le rofécoxib (75 mg par jour pendant 14 jours) n'a entraîné aucun effet significatif sur la déméthylation de l'érythromycine, indiquant l'absence d'induction de l'activité du CYP3A4 hépatique.

Bien que le rofécoxib entraîne une induction modeste du CYP3A4 intestinal, les paramètres pharmacocinétiques des médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 ne devraient pas être modifiés de façon cliniquement significative. Cependant, une attention particulière sera portée en cas de co-prescription avec des substrats du CYP3A4.

Dans les études d'interactions médicamenteuses, le rofécoxib n'a pas eu d'effet cliniquement important sur les paramètres pharmacocinétiques de la prednisone/prednisolone ou des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/noréthindrone 35/1).

Sur la base d'études *in vitro*, une inhibition des cytochromes P450, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1 par le rofécoxib n'est pas attendue mais des données *in vivo* ne sont pas disponibles.

Effets d'autres médicaments sur les paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib

La voie métabolique principale du rofécoxib est une réduction en *cis*- et *trans*-dihydro rofécoxib (hydroxy acides). En l'absence d'inducteurs puissants du cytochrome P450 (CYP), le métabolisme par ce cytochrome n'est pas la voie métabolique prédominante du rofécoxib.

Cependant, l'administration concomitante de rofécoxib et de rifampicine, puissant inducteur du cytochrome P450, a entraîné une diminution d'environ 50 % des concentrations plasmatiques de rofécoxib. Par conséquent, l'utilisation de la plus forte dose recommandée de rofécoxib selon l'indication sera envisagée lorsque le rofécoxib sera co-administré avec des inducteurs puissants du métabolisme hépatique.

L'administration de kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib. La cimétidine ou les anti-acides n'ont pas entraîné de modifications cliniquement pertinentes des paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation du rofécoxib, comme tout médicament connu pour inhiber la COX-2, n'est pas recommandée chez les femmes désirant une grossesse (cf paragraphe . 5.1).

L'utilisation du rofécoxib est contre-indiquée pendant le dernier trimestre de la grossesse, car, comme avec les autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, elle peut provoquer une inertie utérine et la fermeture prématurée du canal artériel (cf paragraphe . 4.3).

L'utilisation du rofécoxib n'a pas été étudiée chez la femme enceinte au cours d'études cliniques contrôlées appropriées et par conséquent, il ne sera administré au cours des deux premiers trimestres de la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la patiente justifie le risque potentiel pour le fœtus (cf paragraphe . 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si le rofécoxib est excrété dans le lait maternel humain, mais il est excrété dans le lait de rates allaitantes. Les femmes qui prennent du rofécoxib ne doivent pas allaiter (cf paragraphe . 4.3 et 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients présentant des étourdissements, des vertiges ou une somnolence au cours du traitement par rofécoxib doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Dans les essais cliniques, la sécurité d'emploi du rofécoxib a été évaluée chez environ 11.800 sujets.

Environ 1200 patients ont été traités par le rofécoxib au cours des études cliniques portant sur l'analgésie. Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une incidence supérieure à 1% et supérieure à celle du placebo chez des patients traités par rofécoxib 50 mg ou 25 mg sur une durée de 1 à 5 jours : vertiges, diarrhée, diaphorèse, dyspepsie.

Environ 9 800 patients ont été traités par le rofécoxib dans des études cliniques portant sur l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde. Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une incidence supérieure à celle du placebo chez des patients traités par rofécoxib 12,5 mg ou 25 mg sur une durée pouvant aller jusqu'à 6 mois ou lors de la surveillance postmarketing.

(Très fréquent (>1/10), Fréquent (>1/100, <1/10), Peu fréquent (>1/1000, <1/100), Rare (>1/10.000, <1/1000), Très rare (<1/10.000) y compris les cas isolés).

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :

Fréquent : diminution de l'hématocrite.

Peu fréquent : diminution du taux d'hémoglobine, des érythrocytes, des leucocytes.

Très rare : aplasie médullaire, pancytopenie, thrombocytopénie.

Troubles du système immunitaire :

Très rare : réactions d'hypersensibilité dont angio-œdème, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent : prise de poids.

Troubles psychiatriques :

Peu fréquent : dépression, diminution de l'acuité intellectuelle.

Très rare : anxiété, confusion, hallucinations.

Troubles du système nerveux :

Fréquent : étourdissements, céphalées.

Peu fréquent : insomnie, somnolence, vertiges.

Très rare : aggravation de l'épilepsie, paresthésies, méningite aseptique.

Troubles oculaires :

Très rare : vision trouble.

Troubles de l'oreille et du conduit auditif :

Peu fréquent : acouphènes.

Troubles cardiaques :

Rare : insuffisance cardiaque congestive.

Très rare : palpitations, infarctus du myocarde, œdème pulmonaire.

Troubles vasculaires :

Fréquent : hypertension.

Très rare : accident vasculaire cérébral, crise hypertensive, vascularite.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Rare : dyspnée.

Très rare : bronchospasme.

Troubles gastro-intestinaux :

Fréquent : douleur abdominale, brûlures d'estomac, gêne épigastrique, diarrhée, nausées, dyspepsie.

Peu fréquent : ballonnement abdominal, constipation, ulcération buccale, vomissements, gaz, reflux acide.

Rare : ulcère gastro-duodénal, perforation gastro-intestinale et hémorragie (surtout chez le sujet âgé), gastrite.

Très rare : aggravation de la maladie inflammatoire de l'intestin, colite, pancréatite.

Troubles hépto-biliaires :

Fréquent : élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase.

Peu fréquent : élévation des phosphatases alcalines.

Très rare : hépatotoxicité y compris hépatite avec ou sans ictère, insuffisance hépatique. (cf paragraphe . 4.4).

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

Fréquent : prurit, rash.

Peu fréquent : dermite atopique.

Très rare : alopecie, réactions de photosensibilité, urticaire, effets indésirables cutanéomuqueux et réactions cutanées sévères y compris le syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell).

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os :

Peu fréquent : crampes musculaires.

Troubles rénaux et urinaires :

Peu fréquent : élévation de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, protéinurie.

Très rare : hyperkaliémie, insuffisance rénale y compris défaillance rénale, généralement réversible après l'arrêt du traitement (cf paragraphe . 4.4), néphrite interstitielle.

Troubles de la reproduction et de la lactation :

Très rare : troubles menstruels.

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :

Fréquent : œdème/rétention hydrique,

Peu fréquent : asthénie/fatigue, douleur thoracique.

Au cours des études cliniques, le profil des effets indésirables a été similaire chez les patients traités par rofécoxib pendant 1 an ou plus.

Un syndrome néphrotoxique a été rapporté en association avec l'utilisation d'autres AINS et ne peut être exclu pour le rofécoxib.

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques, l'administration de doses uniques de rofécoxib allant jusqu'à 1000 mg et de doses multiples allant jusqu'à 250 mg/jour pendant 14 jours n'a pas entraîné de toxicité significative.

En cas de surdosage, il est raisonnable de recourir aux mesures de prise en charge habituelle, par exemple évacuation gastrique de la substance non absorbée, surveillance clinique et, si nécessaire, traitement symptomatique.

Le rofécoxib n'est pas dialysable par hémodialyse ; on ne sait pas si le rofécoxib est dialysable par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, coxibs.

Code ATC : M01 AH02

Le rofécoxib par voie orale est un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) aux doses utilisées en clinique.

La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, la COX-1 et la COX-2 ont été identifiées. La COX-2 est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires, et est supposée être principalement responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale et certaines fonctions du système nerveux central (induction de la fièvre, perception de la douleur

et fonction cognitive). Elle pourrait jouer également un rôle dans la cicatrisation de l'ulcère. La COX-2 a été identifiée dans les tissus situés autour de l'ulcère gastrique chez l'homme, mais son implication dans la cicatrisation de l'ulcère n'a pas été établie.

Aucune inhibition statistiquement significative de la COX-1 n'a été documentée chez l'homme avec le rofécoxib quelle que soit la dose. Sur la base de données *in vitro*, l'inhibition de la COX-1 pourrait se produire lors de l'administration chronique du rofécoxib à une dose supérieure à 250 mg par jour.

Les effets anti-inflammatoires du rofécoxib ont été démontrés sur des modèles animaux standards utilisés pour l'évaluation des AINS.

Au cours des études de pharmacologie clinique, comparativement au placebo, le rofécoxib a entraîné une inhibition dose-dépendante de la COX-2 à des posologies de 12,5 mg et 25 mg par jour en inhibant la COX-2 d'environ 70 %, alors que des doses quotidiennes de 375 mg ou une dose unique de 1000 mg de rofécoxib ont inhibé la COX-2 d'environ 95 %. Il n'y a pas eu d'inhibition dose-dépendante de la COX-1 comparativement au placebo. Le rofécoxib n'a pas inhibé la synthèse des prostaglandines gastriques et n'a pas eu d'effet sur la fonction plaquettaire.

Une grande étude clinique (environ 8.000 patients) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a comparé la sécurité d'emploi à long terme du rofécoxib 50 mg une fois par jour (2 fois la dose maximum recommandée) et du naproxène 500 mg deux fois par jour. L'incidence des événements indésirables cardiovasculaires thrombo-emboliques graves a été significativement plus faible chez les patients recevant du naproxène que chez les patients traités avec le rofécoxib : 0,70 événement pour 100 années-patients comparé à 1,67 pour 100 années-patients. La différence d'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peut avoir une signification clinique chez des patients ayant un risque de réactions thrombo-emboliques (cf paragraphe 4.4). Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et par conséquent possiblement endothéliale) sans altérer le thromboxane plaquettaire. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

Dans des études cliniques d'analgésie aiguë, le rofécoxib soulageait des douleurs dentaires postopératoires, des douleurs après chirurgie orthopédique et de la dysménorrhée primaire. Le début de l'analgésie avec un dosage unique de 50 mg rofécoxib se présentait dans les 45 minutes et persistait pendant 24 heures après le dosage. Dans des études cliniques à doses multiples, avec une administration pendant 5 jours, et consécutivement à une dose de charge de 50 mg, les doses de 25 à 50 mg de rofécoxib une fois par jour ont montré leur efficacité pour le soulagement de la douleur post chirurgie orthopédique ou due à la dysménorrhée primaire. Dans l'étude de la douleur postchirurgie orthopédique, qui évaluait la douleur modérée à sévère après chirurgie orthopédique majeure (par exemple remplacement total du genou ou de la hanche) et qui concernait au total 218 patients, dont 20 % avait de la douleur sévère avant dosage, l'usage de rofécoxib réduisait d'une manière significative l'usage de narcotiques comparé au placebo. Le rofécoxib n'a pas été étudié dans le cadre d'un modèle de douleur viscérale pure ou dans celui de la chirurgie abdominale ou thoracique majeure.

Dans une analyse prédéfinie, composée de deux études endoscopiques après administration pendant 24 semaines chez des patients ayant une arthrose, les pourcentages de patients ayant une ulcération gastro-duodénale détectée à l'endoscopie ont été similaires à 12 semaines pour le placebo et le rofécoxib à la dose de 25 mg et 50 mg par jour. Dans chacune de ces études, l'incidence cumulée des ulcères gastro-duodénaux a été significativement inférieure pendant 12 et 24 semaines chez les patients traités par rofécoxib par rapport aux patients traités par ibuprofène à la dose de 2400 mg/jour.

Dans une étude endoscopique supplémentaire d'une durée de 12 semaines chez des patients arthrosiques, l'incidence cumulée des ulcères gastro-duodénaux détectés par endoscopie a été significativement supérieure chez les patients traités par de faibles doses d'acide acétylsalicylique, (81 mg par jour) et par du rofécoxib à la dose de 25 mg par jour, par rapport aux patients traités seulement par de faibles doses d'acide acétylsalicylique (81 mg), et a été similaire à celle des patients traités par ibuprofène à la dose de 2400 mg par jour, seul. Chez les patients âgés de 65 ans et plus, la

fréquence des ulcères endoscopiques a été 2 fois plus élevée que chez les patients plus jeunes dans le groupe rofécoxib associé à de faibles doses d'acide acétylsalicylique. Les patients prenant de l'acide acétylsalicylique à faibles doses et de l'ibuprofène n'ont pas été étudiés.

Dans une analyse combinée prédéfinie de huit essais cliniques, l'incidence cumulée des effets gastro-intestinaux hauts : perforations, ulcères, hémorragies (PUH) confirmés, chez les patients traités par rofécoxib a été significativement inférieure à l'incidence combinée cumulée observée chez les patients traités par des AINS utilisés comme comparateurs (diclofénac 50 mg trois fois par jour, ibuprofène 800 mg trois fois par jour et nabumétone 1500 mg par jour. Ces résultats ont été principalement influencés par les données de l'ibuprofène 800 mg trois fois par jour). A la dose de 50 mg, l'incidence des PUH a été numériquement supérieure à celle observée avec 25 mg, cependant, elle est restée inférieure au risque objectif par les données combinées des AINS utilisés dans ces études. Sur une période de 12 mois, l'incidence des arrêts de traitement suite à des événements indésirables gastro-intestinaux a été moindre avec le rofécoxib. L'incidence d'un ensemble prédéfini d'événements indésirables gastro-intestinaux imputés au médicament a été inférieure avec le rofécoxib, sur une période de 12 mois; cet effet a été plus marqué sur les 6 premiers mois.

Une réduction similaire de l'incidence des PUH a été observée dans un essai clinique de grande taille (approximativement 8000 patients) réalisé chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les patients nécessitant de l'acide acétylsalicylique en prévention cardiovasculaire ont été exclus de l'étude. L'utilisation de rofécoxib 50 mg une fois par jour (deux fois la dose maximum recommandée) comparée à celle de naproxène 500 mg deux fois par jour s'est accompagnée de réductions significatives des taux d'événements gastro-intestinaux : PUH (2,08 événements pour 100 années-patients versus 4,49 événements pour 100 années-patients), complications de PUH (0,59 pour 100 années-patients versus 1,37 pour 100 années-patients) et hémorragies gastro-intestinaux hauts ou bas (1,15 pour 100 années-patients versus 3,04 pour 100 années-patients).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Administré par voie orale, le rofécoxib est bien absorbé aux doses recommandées de 25 mg et 50 mg. La biodisponibilité moyenne orale est d'environ 93 %. Après administration de doses de 25 mg une fois par jour jusqu'à obtention de l'état d'équilibre, le pic de concentration plasmatique (moyenne géométrique $C_{max} = 0,305 \mu\text{g/ml}$) a été observé environ 2 à 4 heures (T_{max}) après administration chez des adultes à jeun. La moyenne géométrique de l'aire sous la courbe (ASC_{24h}) a été de $3,87 \mu\text{g.h/ml}$.

La prise concomitante d'aliments ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib.

Distribution

La liaison du rofécoxib aux protéines plasmatiques chez l'homme est d'environ 85 % à des concentrations de $0,05 \mu\text{g/ml}$ à $25 \mu\text{g/ml}$. Le volume de distribution (V_d) est d'environ 100 litres (environ $1,55 \text{ l/kg}$) chez l'homme.

Le rofécoxib traverse la barrière placentaire chez le rat et le lapin, ainsi que la barrière hémato-encéphalique chez le rat.

Métabolisme

Le rofécoxib est largement métabolisé, environ 1 % de la dose est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. La principale voie métabolique est une réduction hépatique en *cis* et *trans*-dihydro rofécoxib (hydroxy acides), et non une oxydation par les enzymes du cytochrome P450 (CYP).

Six métabolites ont été identifiés chez l'homme. Les principaux métabolites étaient les *cis* et *trans*-dihydro rofécoxib (hydroxy acides) représentant environ 56 % de la radioactivité retrouvée dans les urines, et le métabolite 5-hydroxy glucuronide représentant 9 % de plus. Ces principaux métabolites soit n'avaient aucune activité mesurable en tant qu'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, soit n'étaient que de faibles inhibiteurs de la COX-2.

Elimination

Après administration d'une dose orale radio-marquée de 125 mg de rofécoxib à des sujets sains, 72 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 14 % dans les fèces.

Le rofécoxib est presque exclusivement éliminé sous forme de métabolites par voie rénale. Les concentrations à l'état d'équilibre du rofécoxib sont atteintes en 4 jours après administration de 25 mg une fois par jour avec un rapport d'accumulation d'environ 1,7 correspondant à une demi-vie d'accumulation d'environ 17 heures. La clairance plasmatique est estimée à 120 ml/mn environ pour une dose de 25 mg.

Caractéristiques des patients

Sujets âgés : les paramètres pharmacocinétiques chez le sujet âgé (65 ans et plus) sont similaires à ceux du sujet jeune. L'exposition systémique est d'environ 30 % supérieure chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune (cf paragraphe . 4.2).

Sexe : les paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib sont comparables entre hommes et femmes.

Insuffisance hépatique : les patients cirrhotiques avec une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6) ayant reçu une dose unique de 25 mg de rofécoxib ont eu une ASC moyenne similaire à celle de sujets sains ayant reçu la même dose. Les patients avec une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) ont eu approximativement une ASC moyenne 69 % supérieure à celle de sujets sains ayant reçu la même dose. Il n'y a pas de données cliniques ou pharmacocinétiques chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh >9). (cf paragraphe . 4.3).

Insuffisance rénale : les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 50 mg de rofécoxib chez des patients ayant une insuffisance rénale au stade terminal sous hémodialyse n'ont pas été significativement différents de ceux des sujets sains. L'hémodialyse a contribué de façon négligeable à l'élimination (clairance sous dialyse d'environ 40 ml/mn) (cf paragraphe . 4.3 et 4.4).

Enfants : les paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib n'ont pas été étudiés chez l'enfant.

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans les études précliniques, le rofécoxib ne s'est avéré ni génotoxique, ni mutagène, ni carcinogène.

Dans une étude de toxicité chronique chez le rat, le rofécoxib a provoqué des ulcères intestinaux à des doses comparables et légèrement supérieures à la dose thérapeutique chez l'homme, sur la base d'une exposition systémique. A des niveaux d'exposition plusieurs fois supérieurs au niveau thérapeutique chez l'homme, une basophilie rénale tubulaire et, à des doses plus élevées, une nécrose papillaire rénale ont été induites chez le rat. A des niveaux d'exposition élevés, des anomalies rénales et gastro-intestinales ont été également observées chez le chien.

Les études de reproduction et de développement ont montré que le rofécoxib (à des doses <1 fois la dose quotidienne recommandée chez l'homme, sur la base de l'exposition systémique) a

diminué la fertilité et la survie embryo-fœtale chez le rat. Une diminution du diamètre du canal artériel liée au traitement a également été observée, résultat connu avec les AINS. Les études de reproduction et de développement effectuées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'anomalies du développement pour des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour (chez le rat, cela représente environ 10 fois la posologie quotidienne recommandée chez l'homme, sur la base de l'exposition systémique) (cf paragraphe . 4.3 et 4.6). Toutefois, le profil métabolique n'a pas été déterminé chez le lapin, rendant ainsi la pertinence clinique du modèle chez le lapin difficile à évaluer.

Les données d'une étude d'allaitement croisée ont révélé une toxicité chez le chien nouveau-né, due probablement à une exposition par l'intermédiaire du lait des mères traitées (cf paragraphe . 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, oxyde de fer jaune (E 172) et oxyde de fer rouge (E 172) (uniquement pour le 50 mg).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) de 2 (seulement pour le 50 mg), 5, 6, 7, 10, 14, 15, 20, 30 comprimés.

Plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) (doses unitaires) de 50 ou 500 comprimés.

Flacons PEHD blancs, ronds avec un bouchon de sécurité en polypropylène sans sécurité enfant, contenant 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

MERCK SHARP & DOHME B.V.
Chaussée de Waterloo 1135
1180 BRUXELLES
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

25 mg : 922 IS 213 F3

50 mg : 922 IS 214 F3

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

11 mars 2002

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

<NOM COMMERCIAL (cf. Annexe I)> 12,5 mg, comprimé

<NOM COMMERCIAL (cf. Annexe I)> 25 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 12,5 mg ou 25 mg de rofécoxib.

Pour les excipients, cf paragraphe . 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

12,5 mg :

Comprimé blanc à blanc crème, rond <marqué « MSD 74 » sur une face et <NOM COMMERCIAL> sur l'autre.

25 mg :

Comprimé de couleur jaune, rond <marqué « MSD 110 » sur une face et <NOM COMMERCIAL> sur l'autre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

<NOM COMMERCIAL> est administré par voie orale.

<NOM COMMERCIAL> peut être pris avec ou sans aliments.

<NOM COMMERCIAL> ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec d'autres médicaments contenant la même substance active, le rofécoxib.

Arthrose

Chez l'adulte, la dose de départ recommandée est de 12,5 mg une fois par jour. Chez certains patients, dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose à 25 mg par jour peut accroître l'efficacité. La dose quotidienne de 25 mg ne doit pas être dépassée.

Pour la posologie à 12,5 mg une fois par jour, un comprimé à 12,5 mg est également disponible.

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée est de 25 mg une fois par jour. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), aucune efficacité supplémentaire significative n'a été observée avec la dose de 50 mg une fois par jour par rapport à celle de 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximum recommandée est de 25 mg.

Pour la posologie à 25 mg une fois par jour, un comprimé à 25 mg est également disponible.

Sujet âgé : chez le sujet âgé (> 65 ans), la dose plus faible (12,5 mg par jour) sera utilisée à l'initiation du traitement. Une attention particulière sera portée chez le sujet âgé lorsque la dose quotidienne est augmentée de 12,5 mg à 25 mg.

Insuffisance hépatique : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire pour les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6). Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9 ou albumine sérique de 25 à 35 g/l), la dose recommandée la plus faible de 12,5 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. L'expérience clinique est particulièrement limitée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée et la prudence est recommandée (cf paragraphe . 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients arthrosiques ayant une clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/mn (cf paragraphe . 4.4 et 5.2). Actuellement, il n'existe que des données limitées chez les patients atteints de PR ayant une clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/mn.

Utilisation en pédiatrie : <NOM COMMERCIAL> n'est pas indiqué chez l'enfant.

4.3 Contre-indications

Antécédents d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (cf paragraphe . 6.1).

Ulcère peptique évolutif ou un saignement gastro-intestinal.

Antécédents de bronchospasme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaire ou de réactions de type allergique déclenchés par la prise d'acide acétylsalicylique ou la prise d'AINS y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2).

3^{ème} trimestre de la grossesse et allaitement (cf paragraphe . 4.6 et 5.3).

Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique < 25 g/l ou score de Child-Pugh ≥ 10).

Clairance de la créatinine estimée <30 ml/mn.

Maladie inflammatoire de l'intestin.

Insuffisance cardiaque congestive sévère (classe III-IV de la NYHA).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

En raison de l'augmentation éventuelle des effets indésirables avec l'augmentation de la posologie de rofécoxib, des autres inhibiteurs de la COX-2 et des AINS, les patients devront être revus après augmentation de la posologie et si l'efficacité n'est pas améliorée, d'autres options thérapeutiques devront être envisagées (cf paragraphe 4.2).

Des complications gastro-intestinales hautes [perforations, ulcères ou hémorragies (PUH)], dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par rofécoxib.

La prudence sera de rigueur chez les patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : les sujets âgés, les patients également traités par d'autres AINS ou par de l'acide acétylsalicylique, ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, tels qu'ulcère et hémorragie.

Il existe un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux avec le rofécoxib, les autres inhibiteurs de la COX-2 et les AINS en cas d'association avec l'acide acétylsalicylique (même à faibles posologies).

En raison de leur absence d'effet sur la fonction plaquettaire, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thrombo-emboliques. Le rofécoxib n'inhibant pas l'agrégation plaquettaire, les traitements antiagrégants plaquettaires (par exemple l'acide acétylsalicylique) ne doivent pas être arrêtés. S'ils sont indiqués, les traitements antiagrégants plaquettaires devront être envisagés chez les patients à risque ou ayant des antécédents d'accidents cardiovasculaires ou thrombotiques (infarctus du myocarde, angine de poitrine, cardiopathie ischémique, athérosclérose, AVC, ischémie cérébrale, pontage coronarien ou chirurgie vasculaire périphérique). Cependant, il convient de noter que l'utilisation concomitante de 25 mg de rofécoxib et de faibles doses d'acide acétylsalicylique (81 mg) entraîne une augmentation du taux d'ulcérations endoscopiques comparée à l'utilisation de faibles doses d'acide acétylsalicylique seul (cf paragraphe . 4.5 et 5.1).

La prudence sera de rigueur chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne en raison du profil pharmacodynamique des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 mentionné ci-dessus. Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par rofécoxib sera envisagé s'il existe une preuve clinique de détérioration symptomatique de l'état de ces patients.

Les prostaglandines rénales peuvent jouer un rôle compensateur dans le maintien de la perfusion rénale. De ce fait, en cas d'altération de la perfusion rénale, l'administration du rofécoxib peut entraîner une diminution de la synthèse des prostaglandines et secondairement du débit sanguin rénal et altérer ainsi la fonction rénale. Les patients les plus exposés sont ceux chez lesquels préexistent une altération significative de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque non compensée ou une cirrhose. Chez ces sujets, la fonction rénale doit être surveillée.

Chez les patients fortement déshydratés, l'instauration d'un traitement par rofécoxib sera effectuée avec prudence. Il est conseillé de réhydrater les patients avant de débiter un traitement par rofécoxib.

Une rétention liquidienne, des œdèmes et une hypertension artérielle ont été observés chez des patients traités par rofécoxib. Ces effets semblent être dose-dépendants et ont été observés avec une fréquence accrue lors de l'utilisation chronique de rofécoxib et à des doses thérapeutiques plus élevées. L'incidence des cas d'hypertension artérielle avec le rofécoxib a été identique ou, dans de rares cas légèrement supérieure à certains autres AINS, à doses comparables. Comme le traitement par rofécoxib peut entraîner une rétention liquidienne, la prudence sera de rigueur chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque, de dysfonction ventriculaire gauche, d'hypertension artérielle et chez les patients ayant des œdèmes préexistants de toute nature. Chez ces patients, le rofécoxib sera initié à la dose recommandée la plus faible (cf paragraphe . 4.5).

Une surveillance médicale appropriée sera maintenue lors de l'utilisation du rofécoxib chez le sujet âgé et chez les patients ayant une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque.

Des réactions cutanées graves, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) ont été rapportées en association avec l'utilisation d'AINS dont le rofécoxib depuis la mise sur le marché du médicament (cf paragraphe . 4.8). Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et œdème de Quincke) ont été rapportées chez des patients traités par rofécoxib (cf paragraphe . 4.8). Le traitement par rofécoxib doit être arrêté dès les premiers signes d'hypersensibilité.

Le rofécoxib peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation.

La prudence sera de rigueur en cas de co-administration du rofécoxib avec la warfarine ou avec d'autres anticoagulants oraux (cf paragraphe . 4.5).

L'utilisation de rofécoxib, comme celle de tout autre médicament connu pour inhiber la synthèse de la cyclo-oxygénase et des prostaglandines, n'est pas recommandée chez les femmes envisageant une grossesse (cf paragraphe . 4.6, 5.1 et 5.3).

Des élévations des transaminases ALAT et/ou ASAT (approximativement, trois fois ou plus la limite supérieure de la normale) ont été rapportées chez environ 1 % des patients au cours des études cliniques réalisées avec le rofécoxib.

En cas de symptômes et/ou de signes évocateurs d'atteinte hépatique ou en cas d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques, la persistance d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques sera recherchée. En cas de persistance de ces anomalies (trois fois la limite supérieure à la normale), le traitement par le rofécoxib devra être arrêté.

Enfants: le rofécoxib n'a pas été étudié chez l'enfant et ne sera utilisé que chez l'adulte.

<NOM COMMERCIAL comprimé contient du lactose. En raison de la présence de lactose, ce médicament ne doit pas être administré en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Interactions pharmacodynamiques

Chez des sujets stabilisés traités au long cours par la warfarine, l'administration de 25 mg/jour de rofécoxib s'est accompagnée d'une augmentation d'environ 8 % du temps de Quick exprimé en INR. Des observations d'augmentation de l'INR ont été rapportées, ayant conduit à l'interruption du traitement par la warfarine et dans certains cas à prendre des mesures afin d'inverser l'effet anticoagulant, chez des patients prenant du rofécoxib à des doses utilisées en clinique simultanément avec de la warfarine. Des observations isolées d'augmentation de l'INR ont été également rapportées chez des patients prenant du rofécoxib et l'anticoagulant, la fluindione. Par conséquent, le temps de Quick exprimé en INR des patients recevant des anticoagulants oraux sera étroitement surveillé, particulièrement pendant les tout premiers jours lors de l'instauration du traitement par le rofécoxib ou d'un changement de dose (cf paragraphe . 4.4).

Chez les patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée, l'administration de 25 mg/jour de rofécoxib avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (bénazépril, 10 mg à 40 mg/jour) pendant 4 semaines a été associée à une légère diminution de l'effet antihypertenseur (augmentation de la pression artérielle moyenne d'environ 2,8 mmHg) comparé à l'IEC administré seul. Comme pour les autres médicaments inhibant la cyclo-oxygénase, chez certains patients présentant une insuffisance rénale, la co-administration d'un IEC et de rofécoxib peut entraîner une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, habituellement réversible. Ces interactions doivent être prises en compte chez les patients prenant de façon concomitante du rofécoxib et un IEC.

L'utilisation concomitante d'AINS peut également réduire l'effet antihypertenseur des bêta-bloquants et des diurétiques ainsi que les autres effets des diurétiques. Il n'existe pas de données sur une possible interaction entre le rofécoxib et les bêta-bloquants ou les diurétiques.

A l'état d'équilibre, le rofécoxib à la posologie de 50 mg une fois par jour n'a pas eu d'effet sur l'activité antiplaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique. L'administration concomitante de rofécoxib et de doses plus élevées d'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS sera évitée.

L'utilisation concomitante de 25 mg de rofécoxib et de faibles doses d'acide acétylsalicylique (81 mg) entraîne une augmentation du taux d'ulcérations endoscopiques, par rapport à l'utilisation de faibles doses d'acide acétylsalicylique seul (cf paragraphe . 5.1).

La co-administration de ciclosporine ou de tacrolimus et d'AINS peut augmenter l'effet néphrotoxique de la ciclosporine ou du tacrolimus. La fonction rénale devra être surveillée en cas d'utilisation concomitante du rofécoxib avec l'un de ces médicaments.

Interactions pharmacocinétiques

Effet du rofécoxib sur les paramètres pharmacocinétiques d'autres médicaments

Les concentrations plasmatiques de lithium peuvent être augmentées par les AINS. Depuis la mise sur le marché du rofécoxib, il y a eu des cas d'augmentation des concentrations plasmatiques du lithium.

<NOM COMMERCIAL>, à la dose de 12,5, 25 et 50 mg, administré une fois par jour pendant 7 jours, n'a pas eu d'effet significatif sur les concentrations plasmatiques du méthotrexate mesurées par l'ASC_(0-24h) chez des patients recevant 7,5 à 20 mg de méthotrexate pour une polyarthrite rhumatoïde, une fois par semaine. Le rofécoxib à la posologie de 75 mg (soit une dose 3 à 6 fois plus élevée que celle recommandée dans l'arthrose) administré une fois par jour pendant 10 jours, a augmenté les concentrations plasmatiques du méthotrexate (ASC_(0-24h)) de 23 % chez des patients atteints de PR et recevant 7,5 mg à 15 mg par semaine de méthotrexate. Une surveillance adéquate de la toxicité du méthotrexate sera envisagée lorsque le rofécoxib et le méthotrexate seront administrés de façon concomitante.

Aucune interaction n'a été observée avec la digoxine dans les études de pharmacocinétique. Cependant, les patients à haut risque de toxicité par la digoxine seront surveillés lorsque le rofécoxib et la digoxine sont administrés de façon concomitante.

Des données *in vivo* concernant les interactions rofécoxib/warfarine et rofécoxib/théophylline suggèrent que le rofécoxib puisse entraîner une inhibition modeste du CYP1A2. Une attention particulière sera portée en cas d'administration concomitante de rofécoxib et d'autres médicaments métabolisés principalement par le CYP1A2 (par exemple, la tacrine, le zileuton, l'olanzapine et la clozapine). Le rofécoxib 12,5, 25 et 50 mg administré une fois par jour pendant 7 jours a augmenté les concentrations plasmatiques de la théophylline (ASC_(0-∞)) de 38 % à 60 % chez des sujets sains ayant reçu une dose unique de 300 mg de théophylline. Une surveillance adéquate des concentrations plasmatiques de la théophylline sera envisagée lors de l'instauration ou d'un changement de traitement par le rofécoxib chez des patients recevant de la théophylline.

Le potentiel d'inhibition ou d'induction du CYP3A4 par le rofécoxib a été évalué dans des études chez l'homme en utilisant le test au midazolam par voie orale et le test respiratoire à l'érythromycine par voie intraveineuse. Le rofécoxib (25 mg par jour pendant 12 jours) a entraîné une induction modeste du métabolisme du midazolam catalysé par le CYP3A4, réduisant ainsi de 30 % l'aire sous la courbe du midazolam. Cette réduction est plus probablement due à une augmentation de l'effet de premier passage par induction de l'activité du CYP3A4 intestinal par le rofécoxib. Comparativement au placebo, le rofécoxib (75 mg par jour pendant 14 jours) n'a entraîné aucun effet significatif sur la déméthylation de l'érythromycine, indiquant l'absence d'induction de l'activité du CYP3A4 hépatique.

Bien que le rofécoxib entraîne une induction modeste du CYP3A4 intestinal, les paramètres pharmacocinétiques des médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 ne devraient pas être modifiés de façon cliniquement significative. Cependant, une attention particulière sera portée en cas de co-prescription avec des substrats du CYP3A4.

Dans les études d'interactions médicamenteuses, le rofécoxib n'a pas eu d'effet cliniquement important sur les paramètres pharmacocinétiques de la prednisone/prednisolone ou des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/noréthindrone 35/1).

Sur la base d'études *in vitro*, une inhibition des cytochromes P450, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1 par le rofécoxib n'est pas attendue mais des données *in vivo* ne sont pas disponibles.

Effets d'autres médicaments sur les paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib

La voie métabolique principale du rofécoxib est une réduction en *cis*- et *trans*-dihydro rofécoxib (hydroxy acides). En l'absence d'inducteurs puissants du cytochrome P450 (CYP), le métabolisme par ce cytochrome n'est pas la voie métabolique prédominante du rofécoxib.

Cependant, l'administration concomitante de rofécoxib et de rifampicine, puissant inducteur du cytochrome P450, a entraîné une diminution d'environ 50 % des concentrations plasmatiques de rofécoxib. Par conséquent, l'utilisation de la dose de 25 mg de rofécoxib sera envisagée lorsque le rofécoxib sera co-administré avec des inducteurs puissants du métabolisme hépatique.

L'administration de kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib. La cimétidine ou les anti-acides n'ont pas entraîné de modifications cliniquement pertinentes des paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation du rofécoxib, comme tout médicament connu pour inhiber la COX-2, n'est pas recommandée chez les femmes désirant une grossesse (cf paragraphe . 5.1).

L'utilisation du rofécoxib est contre-indiquée pendant le dernier trimestre de la grossesse, car, comme avec les autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, elle peut provoquer une inertie utérine et la fermeture prématurée du canal artériel (cf paragraphe . 4.3).

L'utilisation du rofécoxib n'a pas été étudiée chez la femme enceinte au cours d'études cliniques contrôlées appropriées et par conséquent, il ne sera administré au cours des deux premiers trimestres de la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la patiente justifie le risque potentiel pour le fœtus (cf paragraphe . 5.3).

Allaitement

On ne sait pas si le rofécoxib est excrété dans le lait maternel humain, mais il est excrété dans le lait de rates allaitantes. Les femmes qui prennent du rofécoxib ne doivent pas allaiter (cf paragraphe . 4.3 et 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients présentant des étourdissements, des vertiges ou une somnolence au cours du traitement par rofécoxib doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Dans les essais cliniques, la sécurité d'emploi du rofécoxib a été évaluée chez environ 11600 sujets, dont environ 1000 patients traités pendant un an ou plus.

Au cours des études cliniques dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, chez des patients traités par rofécoxib 12,5 mg ou 25 mg pendant une période allant jusqu'à 6 mois ou depuis la mise sur le marché du médicament, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une incidence supérieure à celle du placebo :

[Très fréquent (>1/10), Fréquent (>1/100, <1/10), Peu fréquent (>1/1000, <1/100), Rare (>1/10 000, <1/1000), Très rare (<1/10 000) y compris les cas isolés].

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :

Fréquent : diminution de l'hématocrite.

Peu fréquent : diminution du taux d'hémoglobine, des érythrocytes, des leucocytes.

Très rare : aplasie médullaire, pancytopenie, thrombocytopénie.

Troubles du système immunitaire :

Très rare : réactions d'hypersensibilité dont angio-œdème, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent : prise de poids.

Troubles psychiatriques :

Peu fréquent : dépression, diminution de l'acuité intellectuelle.

Très rare : anxiété, confusion, hallucinations.

Troubles du système nerveux :

Fréquent : étourdissements, céphalées.

Peu fréquent : insomnie, somnolence, vertiges.

Très rare : aggravation de l'épilepsie, paresthésies, méningite aseptique.

Troubles oculaires :

Très rare : vision trouble.

Troubles de l'oreille et du conduit auditif :

Peu fréquent : acouphènes.

Troubles cardiaques :

Rare : insuffisance cardiaque congestive.

Très rare : palpitations, infarctus du myocarde, œdème pulmonaire.

Troubles vasculaires :

Fréquent : hypertension.

Très rare : accident vasculaire cérébral, crise hypertensive, vascularite.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Rare : dyspnée.

Très rare : bronchospasme.

Troubles gastro-intestinaux :

Fréquent : douleur abdominale, brûlures d'estomac, gêne épigastrique, diarrhée, nausées, dyspepsie.

Peu fréquent : ballonnement abdominal, constipation, ulcération buccale, vomissements, gaz, reflux acide.

Rare : ulcère gastro-duodénal, perforation gastro-intestinale et hémorragie (surtout chez le sujet âgé), gastrite.

Très rare : aggravation de la maladie inflammatoire de l'intestin, colite, pancréatite.

Troubles hépato-biliaires :

Fréquent : élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase.

Peu fréquent : élévation des phosphatases alcalines.

Très rare : hépatotoxicité y compris hépatite avec ou sans ictère, insuffisance hépatique (cf paragraphe . 4.4).

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

Fréquent : prurit, rash.

Peu fréquent : dermite atopique.

Très rare : alopecie, réactions de photosensibilité, urticaire, effets indésirables cutanéomuqueux et réactions cutanées sévères y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os :

Peu fréquent : crampes musculaires.

Troubles rénaux et urinaires :

Peu fréquent : élévation de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, protéinurie.

Très rare : hyperkaliémie, insuffisance rénale y compris défaillance rénale, généralement réversible après l'arrêt du traitement (cf paragraphe . 4.4), néphrite interstitielle.

Troubles de la reproduction et de la lactation :

Très rare : troubles menstruels.

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :

Fréquent : œdème/rétention hydrique.

Peu fréquent : asthénie/fatigue, douleur thoracique.

Au cours des études cliniques, le profil des effets indésirables a été similaire chez les patients traités par rofécoxib pendant 1 an ou plus.

Un syndrome néphrotoxique a été rapporté en association avec l'utilisation d'autres AINS et ne peut être exclu pour le rofécoxib.

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques, l'administration de doses uniques de rofécoxib allant jusqu'à 1000 mg et de doses multiples allant jusqu'à 250 mg/jour pendant 14 jours n'a pas entraîné de toxicité significative. En cas de surdosage, il est raisonnable de recourir aux mesures de prise en charge habituelle, par exemple évacuation gastrique de la substance non absorbée, surveillance clinique et, si nécessaire, traitement symptomatique.

Le rofécoxib n'est pas dialysable par hémodialyse ; on ne sait pas si le rofécoxib est dialysable par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, coxibs.

Code ATC : MO1 AH02

Le rofécoxib par voie orale est un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) aux des doses utilisées en clinique.

La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, la COX-1 et la COX-2 ont été identifiées. La COX-2 est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires, et est supposée être principalement responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale et certaines fonctions du système nerveux central (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle pourrait jouer également un rôle dans la cicatrisation de l'ulcère. La COX-2 a été identifiée dans les tissus situés autour de l'ulcère gastrique chez l'homme, mais son implication dans la cicatrisation de l'ulcère n'a pas été établie.

Aucune inhibition statistiquement significative de la COX-1 n'a été documentée chez l'homme avec le rofécoxib quelle que soit la dose. Sur la base de données *in vitro*, l'inhibition de la COX-1

pourrait se produire lors de l'administration chronique du rofécoxib à une dose supérieure à 250 mg par jour.

Les effets anti-inflammatoires du rofécoxib ont été démontrés sur des modèles animaux standards utilisés pour l'évaluation des AINS.

Au cours des études de pharmacologie clinique, comparativement au placebo, le rofécoxib a entraîné une inhibition dose-dépendante de la COX-2 à des posologies de 12,5 mg et 25 mg par jour en inhibant la COX-2 d'environ 70 %, alors que des doses quotidiennes de 375 mg ou une dose unique de 1000 mg de rofécoxib ont inhibé la COX-2 d'environ 95 %. Il n'y a pas eu d'inhibition dose-dépendante de la COX-1 comparativement au placebo. Le rofécoxib n'a pas inhibé la synthèse des prostaglandines gastriques et n'a pas eu d'effet sur la fonction plaquettaire.

Une grande étude clinique (environ 8000 patients) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a comparé la sécurité d'emploi à long terme du rofécoxib 50 mg une fois par jour (2 fois la dose maximum recommandée) et du naproxène 500 mg deux fois par jour. L'incidence des événements indésirables cardiovasculaires thrombo-emboliques graves a été significativement plus faible chez les patients recevant du naproxène que chez les patients traités avec le rofécoxib : 0,70 événement pour 100 années-patients comparé à 1,67 pour 100 années-patients. La différence d'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peut avoir une signification clinique chez des patients ayant un risque de réactions thrombo-emboliques (cf paragraphe 4.4). Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et par conséquent possiblement endothéliale) sans altérer le thromboxane plaquettaire. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

Le rofécoxib a été étudié dans le traitement symptomatique de l'arthrose. Les critères primaires d'efficacité ont porté uniquement sur les articulations de la hanche ou du genou ; cependant, la population étudiée comprenait 33 % de patients ayant une arthrose concomitante des articulations interphalangiennes, 21 % une arthrose du pouce et 35 % une arthrose rachidienne. Après une semaine de traitement (première date d'évaluation de l'efficacité), le rofécoxib a entraîné une diminution significative de la douleur chez les patients arthrosiques. Il n'y a pas eu d'évaluation antérieure à une semaine. De ce fait, le T_{max} du rofécoxib (2 à 4 h) devra être pris en compte lorsqu'une action immédiate est recherchée.

Le rofécoxib 25 mg une fois par jour a été étudié dans le traitement symptomatique de la PR. Chez les patients atteints de PR, le rofécoxib 25 mg une fois par jour a entraîné une amélioration significative des critères de réponse de la maladie, incluant l'évaluation de la douleur et de l'état fonctionnel. Les effets bénéfiques se sont maintenus pendant les 12 semaines des essais versus placebo. Aucune efficacité supplémentaire significative n'a été observée avec la dose de 50 mg une fois par jour par rapport à celle de 25 mg une fois par jour.

Dans une analyse combinée prédéfinie de deux études endoscopiques d'une durée de 24 semaines chez des patients arthrosiques, les pourcentages de patients ayant un ulcère gastro-duodéal détecté à l'endoscopie ont été similaires sous placebo et sous rofécoxib à la dose de 25 mg et 50 mg par jour à 12 semaines. Dans chacune de ces études, l'incidence cumulée des ulcères gastro-duodéaux sur 12 et 24 semaines a été significativement inférieure chez les patients traités par rofécoxib comparativement à ceux traités par ibuprofène à la dose de 2400 mg/jour. Dans une étude endoscopique supplémentaire d'une durée de 12 semaines chez des patients arthrosiques, l'incidence cumulée des ulcères gastro-duodéaux détectés par endoscopie a été significativement supérieure chez les patients traités par de faibles doses d'acide acétylsalicylique, 81 mg par jour et par du rofécoxib à la dose de 25 mg par jour, par rapport aux patients traités par de faibles doses d'acide acétylsalicylique, 81 mg seul, et a été similaire à celle des patients traités par ibuprofène à la dose de 2400 mg par jour, seul. Chez les patients âgés de 65 ans ou plus, la fréquence des ulcères endoscopiques a été 2 fois plus élevée que chez les patients plus jeunes dans le groupe rofécoxib associé à de faibles doses d'acide acétylsalicylique. Les patients prenant de l'acide acétylsalicylique à faibles doses et de l'ibuprofène n'ont pas été étudiés.

Dans une étude endoscopique d'une durée de 12 semaines, en double aveugle, contrôlée versus placebo et traitement actif chez des patients atteints de PR, l'incidence cumulée des ulcères gastro-duodénaux a été significativement inférieure sur 12 semaines chez les patients traités par rofécoxib à la dose de 50 mg une fois par jour (2 fois la dose maximum recommandée) comparativement à ceux traités par naproxène à la dose de 500 mg deux fois par jour.

Dans une analyse combinée prédéfinie de huit essais cliniques, l'incidence cumulée des effets gastro-intestinaux hauts : perforations, ulcères, hémorragies (PUH) confirmés chez les patients traités par rofécoxib a été significativement inférieure à l'incidence combinée cumulée observée chez les patients traités par des AINS utilisés comme comparateurs (diclofénac 50 mg trois fois par jour, ibuprofène 800 mg trois fois par jour et nabumétone 1500 mg par jour. Ces résultats ont été principalement influencés par les données de l'ibuprofène 800 mg trois fois par jour). A la dose de 50 mg, l'incidence des PUH a été numériquement supérieure à celle observée avec 25 mg, cependant, elle est restée inférieure au risque objectivé par les données combinées des AINS utilisés dans ces études. Sur une période de 12 mois, l'incidence des arrêts de traitement suite à des événements indésirables gastro-intestinaux a été moindre avec le rofécoxib. L'incidence d'un ensemble prédéfini d'événements indésirables gastro-intestinaux imputés au médicament a été inférieure avec le rofécoxib, sur une période de 12 mois ; cet effet a été plus marqué sur les 6 premiers mois.

Une réduction similaire de l'incidence des PUH a été observée dans un essai clinique de grande taille (approximativement 8000 patients) réalisé chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les patients nécessitant de l'acide acétylsalicylique en prévention cardiovasculaire ont été exclus de l'étude. L'utilisation de rofécoxib 50 mg une fois par jour (deux fois la dose maximum recommandée) comparée à celle de naproxène 500 mg deux fois par jour s'est accompagnée de réductions significatives des taux d'événements gastro-intestinaux : PUH (2,08 événements pour 100 années-patients versus 4,49 événements pour 100 années-patients), complications de PUH (0,59 pour 100 années-patients versus 1,37 pour 100 années-patients) et hémorragies gastro-intestinales hautes ou basses (1,15 pour 100 années-patients versus 3,04 pour 100 années-patients).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Administré par voie orale, le rofécoxib est bien absorbé aux doses recommandées de 12,5 mg et 25 mg. La biodisponibilité moyenne orale est d'environ 93 %. Après administration de doses de 25 mg une fois par jour jusqu'à obtention de l'état d'équilibre, le pic de concentration plasmatique (moyenne géométrique $C_{max} = 0,305 \mu\text{g/ml}$) a été observé environ 2 à 4 heures (T_{max}) après administration chez des adultes à jeun. La moyenne géométrique de l'aire sous la courbe (ASC_{24h}) a été de $3,87 \mu\text{g.h/ml}$. <NOM COMMERCIAL> comprimé et <NOM COMMERCIAL> suspension buvable sont bioéquivalents.

La prise concomitante d'aliments ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib.

Distribution

La liaison du rofécoxib aux protéines plasmatiques chez l'homme est d'environ 85 % à des concentrations de $0,05 \mu\text{g/ml}$ à $25 \mu\text{g/ml}$. Le volume de distribution (V_d) est d'environ 100 litres (environ $1,55 \text{ l/kg}$) chez l'homme.

Le rofécoxib traverse la barrière placentaire chez le rat et le lapin, ainsi que la barrière hémato-encéphalique chez le rat.

Métabolisme

Le rofécoxib est largement métabolisé, environ 1 % de la dose est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. La principale voie métabolique est une réduction hépatique en *cis* et *trans*-dihydro rofécoxib (hydroxy acides), et non une oxydation par les enzymes du cytochrome P450 (CYP).

Six métabolites ont été identifiés chez l'homme. Les principaux métabolites étaient les *cis* et *trans*-dihydro rofécoxib (hydroxy acides) représentant environ 56 % de la radioactivité retrouvée dans les urines, et le métabolite 5-hydroxy glucuronide représentant 9 % de plus. Ces principaux métabolites soit n'avaient aucune activité mesurable en tant qu'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, soit n'étaient que de faibles inhibiteurs de la COX-2.

Elimination

Après administration d'une dose orale radio-marquée de 125 mg de rofécoxib à des sujets sains, 72 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 14 % dans les fèces.

Le rofécoxib est presque exclusivement éliminé sous forme de métabolites par voie rénale. Les concentrations à l'état d'équilibre du rofécoxib sont atteintes en 4 jours après administration de 25 mg une fois par jour avec un rapport d'accumulation d'environ 1,7 correspondant à une demi-vie d'accumulation d'environ 17 heures. La clairance plasmatique est estimée à 120 ml/mn environ pour une dose de 25 mg.

Caractéristiques des patients

Sujets âgés : les paramètres pharmacocinétiques chez le sujet âgé (65 ans et plus) sont similaires à ceux du sujet jeune. L'exposition systémique est d'environ 30 % supérieure chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune (cf paragraphe . 4.2).

Sexe : les paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib sont comparables entre hommes et femmes.

Insuffisance hépatique : les patients cirrhotiques avec une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6) ayant reçu une dose unique de 25 mg de rofécoxib ont eu une ASC moyenne similaire à celle de sujets sains ayant reçu la même dose. Les patients avec une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) ayant reçu 12,5 mg par jour pendant 10 jours ont eu à l'état d'équilibre une ASC moyenne d'environ 55 % supérieure à celle de sujets sains ayant reçu la même dose. Pour les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9 ou albumine sérique de 25 à 35 g/l), la dose quotidienne maximum sera 12,5 mg. Il n'y a pas de données pharmacocinétiques ou cliniques chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9 ou albumine sérique < 25 g/l) (cf paragraphe . 4.2 et 4.3).

Insuffisance rénale : les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 50 mg de rofécoxib chez des patients ayant une insuffisance rénale au stade terminal sous hémodialyse n'ont pas été significativement différents de ceux des sujets sains. L'hémodialyse a contribué de façon négligeable à l'élimination (clairance sous dialyse d'environ 40 ml/mn) (cf paragraphe . 4.3 et 4.4).

Enfants : les paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib n'ont pas été étudiés chez l'enfant.

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans les études précliniques, le rofécoxib ne s'est avéré ni génotoxique, ni mutagène, ni carcinogène.

Dans une étude de toxicité chronique chez le rat, le rofécoxib a provoqué des ulcères intestinaux à des doses comparables et légèrement supérieures à la dose thérapeutique chez l'homme, sur la base d'une exposition systémique. A des niveaux d'exposition plusieurs fois supérieurs au niveau thérapeutique chez l'homme, une basophilie rénale tubulaire et, à des doses plus élevées, une

nécrose papillaire rénale ont été induites chez le rat. A des niveaux d'exposition élevés, des anomalies rénales et gastro-intestinales ont été également observées chez le chien.

Les études de reproduction et de développement ont montré que le rofécoxib (à des doses ≥ 2 fois la dose quotidienne recommandée chez l'homme, sur la base de l'exposition systémique) a diminué la fertilité et la survie embryo-fœtale chez le rat. Une diminution du diamètre du canal artériel liée au traitement a également été observée, résultat connu avec les AINS. Les études de reproduction et de développement effectuées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'anomalies du développement pour des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour (chez le rat, cela représente environ 29 fois la posologie quotidienne recommandée chez l'homme, sur la base de l'exposition systémique) (cf paragraphe . 4.3 et 4.6). Toutefois, le profil métabolique n'a pas été déterminé chez le lapin, rendant ainsi la pertinence clinique du modèle chez le lapin difficile à évaluer.

Les données d'une étude d'allaitement croisée ont révélé une toxicité chez le chien nouveau-né, due probablement à une exposition par l'intermédiaire du lait des mères traitées (cf paragraphe . 4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hydroxypropylcellulose, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium et oxyde de fer jaune (E 172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) de 2, 5, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90 ou 98 comprimés.

Plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) (doses unitaires) de 50 ou 500 comprimés.

Flacons PEHD blancs, ronds avec un bouchon de sécurité en polypropylène sans sécurité enfant, contenant 30 ou 100 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation <et l'élimination>

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

12,5 mg

352 873-0 : 7 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
352 874-7 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
352 875-3 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
562 261-1 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
356 337-6 : 30 comprimés en flacon (PEHD)
563 292-8 : 100 comprimés en flacon (PEHD)

25 mg

352 877-6 : 7 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
352 878-2 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
352 879-9 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
562 262-8 : 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
356 338-2 : 30 comprimés en flacon (PEHD)
563 293-4 : 100 comprimés en flacon (PEHD)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

04 Juin 1999

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

<NOM COMMERCIAL (cf. Annexe I)> 12,5 mg/5ml, suspension buvable

<NOM COMMERCIAL (cf. Annexe I)> 25 mg/5ml, suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

12,5 mg/5 ml, suspension buvable

5 ml de suspension buvable contient 12,5 mg de rofécoxib.

25 mg/5 ml, suspension buvable

5 ml de suspension buvable contient 25 mg de rofécoxib.

Pour les excipients, cf paragraphe .6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.

<NOM COMMERCIAL> se présente sous forme d'une solution opaque, blanche à jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Soulagement des symptômes dans le traitement de l'arthrose ou de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte.

4.2 Posologie et mode d'administration

<NOM COMMERCIAL> est administré par voie orale.

<NOM COMMERCIAL> peut être pris avec ou sans aliments.

<NOM COMMERCIAL> ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec d'autres médicaments contenant la même substance active, le rofécoxib.

Arthrose

Chez l'adulte, la dose de départ recommandée est de 12,5 mg une fois par jour. Chez certains patients, dont les symptômes sont insuffisamment soulagés, l'augmentation de la dose à 25 mg par jour peut accroître l'efficacité. La dose quotidienne de 25 mg ne doit pas être dépassée.

Pour la posologie à 12,5 mg une fois par jour, une suspension à 12,5 mg/5 ml est également disponible.

Polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée est de 25 mg une fois par jour. Chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR), aucune efficacité supplémentaire significative n'a été observée avec la dose de 50 mg une fois par jour par rapport à celle de 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximum recommandée est de 25 mg.

Pour la posologie à 25 mg une fois par jour, une suspension à 25 mg/5ml est également disponible.

Sujet âgé : chez le sujet âgé (>65 ans), la dose plus faible (12,5 mg par jour) sera utilisée à l'initiation du traitement. Une attention particulière sera portée chez le sujet âgé lorsque la dose quotidienne est augmentée de 12,5 mg à 25 mg.

Insuffisance hépatique : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire pour les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6). Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9 ou albumine sérique de 25 à 35 g/l), la dose recommandée la plus faible de 12,5 mg une fois par jour ne sera pas dépassée. L'expérience clinique est particulièrement limitée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée et la prudence est recommandée (cf paragraphe .4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale : aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients arthrosiques ayant une clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/mn (cf paragraphe .4.4 et 5.2). Actuellement, il n'existe que des données limitées chez les patients atteints de PR ayant une clairance de la créatinine de 30 à 80 ml/mn.

Utilisation en pédiatrie : <NOM COMMERCIAL> n'est pas indiqué chez l'enfant.

4.3 Contre-indications

Antécédents d'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients (cf paragraphe .6.1).

Ulcère peptique évolutif ou un saignement gastro-intestinal.

Antécédents de bronchospasme, de rhinite aiguë, de polypes nasaux, d'œdème de Quincke, d'urticaire ou de réactions de type allergique déclenchés par la prise d'acide acétylsalicylique ou la prise d'AINS y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclo-oxygénase-2).

3^{ème} trimestre de la grossesse et allaitement (cf paragraphe .4.6 et 5.3).

Insuffisance hépatique sévère (albumine sérique <25g/l ou score de Child-Pugh ≥10).

Clairance de la créatinine estimée <30 ml/mn.

Maladie inflammatoire de l'intestin.

Insuffisance cardiaque congestive sévère (classe III-IV de la NYHA).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

En raison de l'augmentation possible des effets indésirables avec l'augmentation de la posologie de rofécoxib, des autres inhibiteurs de la COX-2 et des AINS, les patients devront être revus après augmentation de la posologie et si l'efficacité n'est pas améliorée, d'autres options thérapeutiques devront être envisagées (cf paragraphe 4.2).

Des complications gastro-intestinales hautes [perforations, ulcères ou hémorragies (PUH)], dont certaines d'issue fatale, ont été observées chez des patients traités par le rofécoxib.

La prudence sera de rigueur chez les patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS : les sujets âgés, les patients également traités par d'autres AINS ou par de l'acide acétylsalicylique, ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, tels que qu'ulcères et hémorragie.

Il existe un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux avec le rofécoxib, les autres inhibiteurs de la COX-2 et les AINS en cas d'association avec l'acide acétylsalicylique (même à faibles posologies).

En raison de leur absence d'effet sur la fonction plaquettaire, les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne peuvent se substituer à l'acide acétylsalicylique dans la prévention des maladies cardiovasculaires thrombo-emboliques. Le rofécoxib n'inhibant pas l'agrégation plaquettaire, les traitements antiagrégants plaquettaires (par exemple l'acide acétylsalicylique) ne doivent pas être arrêtés. S'ils sont indiqués, les traitements antiagrégants plaquettaires devront être envisagés chez les patients à risque ou ayant des antécédents d'événements cardiovasculaires ou thrombotiques (infarctus du myocarde, angine de poitrine, cardiopathie ischémique, athérosclérose, AVC, ischémie cérébrale, pontage coronarien ou chirurgie vasculaire périphérique). Cependant, il convient de noter que l'utilisation concomitante de 25 mg de rofécoxib et de faibles doses d'acide acétylsalicylique (81 mg) entraîne une augmentation du taux d'ulcérations endoscopiques comparée à l'utilisation de faibles doses d'acide acétylsalicylique seul (cf paragraphe .4.5 et 5.1).

La prudence sera de rigueur chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne en raison du profil pharmacodynamique des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 mentionné ci-dessus. Des mesures appropriées seront prises et l'arrêt du traitement par rofécoxib sera envisagé s'il existe une preuve clinique de détérioration symptomatique de l'état de ces patients.

Les prostaglandines rénales peuvent jouer un rôle compensateur dans le maintien de la perfusion rénale. De ce fait, en cas d'altération de la perfusion rénale, l'administration du rofécoxib peut entraîner une diminution de la synthèse des prostaglandines et secondairement du débit sanguin rénal et altérer ainsi la fonction rénale. Les patients les plus exposés sont ceux chez lesquels préexistent une altération significative de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque non compensée ou une cirrhose. Chez ces sujets, la fonction rénale doit être surveillée.

Chez les patients fortement déshydratés, l'instauration d'un traitement par rofécoxib sera effectuée avec prudence. Il est conseillé de réhydrater les patients avant de débiter un traitement par rofécoxib.

Une rétention liquidienne, des œdèmes et une hypertension artérielle ont été observés chez des patients traités par rofécoxib. Ces effets semblent être dose-dépendants et ont été observés avec une fréquence accrue lors de l'utilisation chronique de rofécoxib et à des doses thérapeutiques plus élevées. L'incidence des cas d'hypertension artérielle avec le rofécoxib a été identique ou, dans de rares cas légèrement supérieure à certains autres AINS, à doses comparables. Comme le traitement par rofécoxib peut entraîner une rétention liquidienne, la prudence sera de rigueur chez les patients ayant des antécédents de dysfonction cardiaque, d'insuffisance ventriculaire gauche, d'hypertension artérielle et chez les patients ayant des œdèmes préexistants de toute nature. Le rofécoxib sera initié à la dose recommandée la plus faible chez ces patients (cf paragraphe .4.5).

Une surveillance médicale appropriée sera maintenue lors de l'utilisation du rofécoxib chez le sujet âgé et chez les patients ayant une insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque.

Des réactions cutanées graves, incluant la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) ont été rapportées en association avec l'utilisation d'AINS dont le rofécoxib depuis la mise sur le marché du médicament (cf paragraphe .4.8). Des réactions d'hypersensibilité (anaphylaxie et œdème de Quincke) ont été rapportées chez des patients recevant du rofécoxib (cf paragraphe .4.8). Le traitement par rofécoxib doit être arrêté dès les premiers signes d'hypersensibilité.

Le rofécoxib peut masquer une fièvre et d'autres signes d'inflammation.

La prudence sera de rigueur en cas de co-administration du rofécoxib avec la warfarine ou avec d'autres anticoagulants oraux (cf paragraphe .4.5).

L'utilisation de rofécoxib, comme celle de tout autre médicament connu pour inhiber la synthèse de la cyclo-oxygénase et des prostaglandines, n'est pas recommandée chez les femmes envisageant une grossesse (cf paragraphe .4.6, 5.1 et 5.3).

Des élévations des transaminases ALAT et/ou ASAT (approximativement, trois fois ou plus la limite supérieure de la normale) ont été rapportées chez environ 1 % des patients au cours des études cliniques réalisées avec le rofécoxib.

En cas de symptômes et/ou de signes évocateurs d'atteinte hépatique ou en cas d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques, la persistance d'anomalies des tests fonctionnels hépatiques sera recherchée. En cas de persistance de ces anomalies (trois fois la limite supérieure de la normale), le traitement par le rofécoxib devra être arrêté.

Enfants: le rofécoxib n'a pas été étudié chez l'enfant et ne sera utilisé que chez l'adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Interactions pharmacodynamiques

Chez des sujets stabilisés traités au long cours par la warfarine, l'administration de 25 mg/jour de rofécoxib s'est accompagnée d'une augmentation d'environ 8 % du temps de Quick exprimé en INR. Des observations d'augmentation de l'INR ont été rapportées, ayant conduit à l'interruption du traitement par la warfarine et dans certains cas à prendre des mesures afin d'inverser l'effet anticoagulant, chez des patients prenant du rofécoxib à des doses utilisées en clinique simultanément avec de la warfarine. Des observations isolées d'augmentation de l'INR ont été également rapportées chez des patients prenant du rofécoxib et l'anticoagulant, la fluindione. Par conséquent, le temps de Quick exprimé en INR des patients recevant des anticoagulants oraux sera étroitement surveillé, particulièrement pendant les tout premiers jours lors de l'instauration du traitement par le rofécoxib ou d'un changement de dose (cf paragraphe .4.4).

Chez les patients ayant une hypertension artérielle légère à modérée, l'administration de 25 mg/jour de rofécoxib avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (bénazépril, 10 mg à 40 mg/jour) pendant 4 semaines a été associée à une légère diminution de l'effet antihypertenseur (augmentation de la pression artérielle moyenne d'environ 2,8 mmHg) comparé à l'IEC administré seul. Comme pour les autres médicaments inhibant la cyclo-oxygénase, chez certains patients présentant une insuffisance rénale, la co-administration d'un IEC et de rofécoxib peut entraîner une détérioration supplémentaire de la fonction rénale, habituellement réversible. Ces interactions doivent être prises en compte chez les patients prenant de façon concomitante du rofécoxib et un IEC.

L'utilisation concomitante d'AINS peut également réduire l'effet antihypertenseur des bêta-bloquants et des diurétiques ainsi que les autres effets des diurétiques. Il n'existe pas de données sur une possible interaction entre le rofécoxib et les bêta-bloquants ou les diurétiques.

A l'état d'équilibre, le rofécoxib à la posologie de 50 mg une fois par jour n'a pas eu d'effet sur l'activité antiplaquettaire d'une faible dose d'acide acétylsalicylique. L'administration concomitante de rofécoxib et de doses plus élevées d'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS sera évitée.

L'utilisation concomitante de 25 mg de rofécoxib et de faibles doses d'acide acétylsalicylique (81 mg) entraîne une augmentation du taux d'ulcérations endoscopiques, par rapport à l'utilisation de faibles doses d'acide acétylsalicylique seul (cf paragraphe .5.1).

La co-administration de ciclosporine ou de tacrolimus et d'AINS peut augmenter l'effet néphrotoxique de la ciclosporine ou du tacrolimus. La fonction rénale devra être surveillée en cas d'utilisation concomitante du rofécoxib avec l'un de ces médicaments.

Interactions pharmacocinétiques

Effet du rofécoxib sur les paramètres pharmacocinétiques d'autres médicaments

Les concentrations plasmatiques de lithium peuvent être augmentées par les AINS. Depuis la mise sur le marché du rofécoxib, il y a eu des cas d'augmentation des concentrations plasmatiques du lithium.

<NOM COMMERCIAL>, à la dose de 12,5, 25 et 50 mg, administré une fois par jour pendant 7 jours, n'a pas eu d'effet significatif sur les concentrations plasmatiques du méthotrexate mesurées par l'ASC_(0-24h) chez des patients recevant 7,5 à 20 mg de méthotrexate pour une polyarthrite rhumatoïde, une fois par semaine. Le rofécoxib à la posologie de 75 mg (soit une dose 3 à 6 fois plus élevée que celle recommandée dans l'arthrose) administré une fois par jour pendant 10 jours, a augmenté les concentrations plasmatiques du méthotrexate (ASC_(0-24h)) de 23 % chez des patients atteints de PR et recevant 7,5 mg à 15 mg par semaine de méthotrexate. Une surveillance adéquate de la toxicité du méthotrexate sera envisagée lorsque le rofécoxib et le méthotrexate seront administrés de façon concomitante.

Aucune interaction n'a été observée avec la digoxine dans les études de pharmacocinétique. Cependant, les patients à haut risque de toxicité par la digoxine seront surveillés lorsque le rofécoxib et la digoxine sont administrés de façon concomitante.

Des données *in vivo* concernant les interactions rofécoxib/warfarine et rofécoxib/théophylline suggèrent que le rofécoxib puisse entraîner une inhibition modeste du CYP1A2. Une attention particulière sera portée en cas d'administration concomitante de rofécoxib et d'autres médicaments métabolisés principalement par le CYP1A2 (par exemple, la tacrine, le zileuton, l'olanzapine et la clozapine). Le rofécoxib 12,5, 25 et 50 mg administré une fois par jour pendant 7 jours a augmenté les concentrations plasmatiques de la théophylline (ASC_(0-∞)) de 38 % à 60 % chez des sujets sains ayant reçu une dose unique de 300 mg de théophylline. Une surveillance adéquate des concentrations plasmatiques de la théophylline sera envisagée lors de l'instauration ou d'un changement de traitement par le rofécoxib chez des patients recevant de la théophylline.

Le potentiel d'inhibition ou d'induction du CYP3A4 par le rofécoxib a été évalué dans des études chez l'homme en utilisant le test au midazolam par voie orale et le test respiratoire à l'érythromycine par voie intraveineuse. Le rofécoxib (25 mg par jour pendant 12 jours) a entraîné une induction modeste du métabolisme du midazolam catalysé par le CYP3A4, réduisant ainsi de 30 % l'aire sous la courbe du midazolam. Cette réduction est plus probablement due à une augmentation de l'effet de premier passage par induction de l'activité du CYP3A4 intestinal par le rofécoxib. Comparativement au placebo, le rofécoxib (75 mg par jour pendant 14 jours) n'a entraîné aucun effet significatif sur la déméthylation de l'érythromycine, indiquant l'absence d'induction de l'activité du CYP3A4 hépatique.

Bien que le rofécoxib entraîne une induction modeste du CYP3A4 intestinal, les paramètres pharmacocinétiques des médicaments métabolisés principalement par le CYP3A4 ne devraient pas être modifiés de façon cliniquement significative. Cependant, une attention particulière sera portée en cas de co-prescription avec des substrats du CYP3A4.

Dans les études d'interactions médicamenteuses, le rofécoxib n'a pas eu d'effet cliniquement important sur les paramètres pharmacocinétiques de la prednisone/prednisolone ou des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol/noréthindrone 35/1).

Sur la base d'études *in vitro*, une inhibition des cytochromes P450, 2C9, 2C19, 2D6 ou 2E1 par le rofécoxib n'est pas attendue mais des données *in vivo* ne sont pas disponibles.

Effets d'autres médicaments sur les paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib

La voie métabolique principale du rofécoxib est une réduction en *cis*- et *trans*-dihydro rofécoxib (hydroxy acides). En l'absence d'inducteurs puissants du cytochrome P450 (CYP), le métabolisme par ce cytochrome n'est pas la voie métabolique prédominante du rofécoxib.

Cependant, l'administration concomitante de rofécoxib et de rifampicine, puissant inducteur du cytochrome P450, a entraîné une diminution d'environ 50 % des concentrations plasmatiques de rofécoxib. Par conséquent, l'utilisation de la dose de 25 mg de rofécoxib sera envisagée lorsque le rofécoxib sera co-administré avec des inducteurs puissants du métabolisme hépatique.

L'administration de kétoconazole (puissant inhibiteur du CYP3A4) n'a pas modifié les paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib. La cimétidine ou les anti-acides n'ont pas entraîné de modifications cliniquement pertinentes des paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

L'utilisation du rofécoxib, comme tout médicament connu pour inhiber la COX-2, n'est pas recommandée chez les femmes désirant une grossesse (cf paragraphe .5.1).

L'utilisation du rofécoxib est contre-indiquée pendant le dernier trimestre de la grossesse, car, comme avec les autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, elle peut provoquer une inertie utérine et la fermeture prématurée du canal artériel (cf paragraphe.4.3).

L'utilisation du rofécoxib n'a pas été étudiée chez la femme enceinte au cours d'études cliniques contrôlées appropriées et par conséquent, il ne sera administré au cours des deux premiers trimestres de la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la patiente justifie le risque potentiel pour le fœtus (cf paragraphe .5.3).

Allaitement

On ne sait pas si le rofécoxib est excrété dans le lait maternel humain, mais il est excrété dans le lait de rates allaitantes. Les femmes qui prennent du rofécoxib ne doivent pas allaiter (cf paragraphe .4.3 et 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients présentant des étourdissements, des vertiges ou une somnolence au cours du traitement par rofécoxib doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Dans les essais cliniques, la sécurité d'emploi du rofécoxib a été évaluée chez environ 11600 sujets, dont environ 1000 patients traités pendant un an ou plus.

Au cours des études cliniques dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, chez des patients traités par rofécoxib 12,5 mg ou 25 mg pendant une période allant jusqu'à 6 mois ou depuis la mise sur le marché du médicament, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une incidence supérieure à celle du placebo :

[Très fréquent (>1/10), Fréquent (>1/100, <1/10), Peu fréquent (>1/1000, <1/100), Rare (>1/10 000, <1/1000), Très rare (<1/10 000) y compris les cas isolés].

Troubles de la circulation sanguine et lymphatique :

Fréquent : diminution de l'hématocrite.

Peu fréquent : diminution du taux d'hémoglobine, des érythrocytes, des leucocytes.

Très rare : aplasie médullaire, pancytopenie, thrombocytopénie.

Troubles du système immunitaire :

Très rare : réactions d'hypersensibilité dont angio-œdème, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Peu fréquent : prise de poids.

Troubles psychiatriques :

Peu fréquent : dépression, diminution de l'acuité intellectuelle.

Très rare : anxiété, confusion, hallucinations.

Troubles du système nerveux :

Fréquent : étourdissements, céphalées.

Peu fréquent : insomnie, somnolence, vertiges.

Très rare : aggravation de l'épilepsie, paresthésies, méningite aseptique.

Troubles oculaires :

Très rare : vision trouble.

Troubles de l'oreille et du conduit auditif :

Peu fréquent : acouphènes.

Troubles cardiaques :

Rare : insuffisance cardiaque congestive.

Très rare : palpitations, infarctus du myocarde, œdème pulmonaire.

Troubles vasculaires :

Fréquent : hypertension.

Très rare : accident vasculaire cérébral, crise hypertensive, vascularite.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Rare : dyspnée.

Très rare : bronchospasme.

Troubles gastro-intestinaux :

Fréquent : douleur abdominale, brûlures d'estomac, gêne épigastrique, diarrhée, nausées, dyspepsie.

Peu fréquent : ballonnement abdominal, constipation, ulcération buccale, vomissements, gaz, reflux acide.

Rare : ulcère gastro-duodénal, perforation gastro-intestinale et hémorragie (surtout chez le sujet âgé), gastrite.

Très rare : aggravation de la maladie inflammatoire de l'intestin, colite, pancréatite.

Troubles hépato-biliaires :

Fréquent : élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase.

Peu fréquent : élévation des phosphatases alcalines.

Très rare : hépatotoxicité y compris hépatite avec ou sans ictère, insuffisance hépatique (cf paragraphe .4.4).

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés :

Fréquent : prurit, rash.

Peu fréquent : dermite atopique.

Très rare : alopécie, réactions de photosensibilité, urticaire, effets indésirables cutanéomuqueux et réactions cutanées sévères y compris syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).

Troubles musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os :

Peu fréquent : crampes musculaires.

Troubles rénaux et urinaires :

Peu fréquent : élévation de l'urée sanguine et de la créatinine sérique, protéinurie.

Très rare : hyperkaliémie, insuffisance rénale y compris défaillance rénale, généralement réversible après l'arrêt du traitement (cf paragraphe .4.4), néphrite interstitielle.

Troubles de la reproduction et de la lactation :

Très rare : troubles menstruels.

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration :

Fréquent : œdème/rétention hydrique.

Peu fréquent : asthénie/fatigue, douleur thoracique.

Au cours des études cliniques, le profil des effets indésirables a été similaire chez les patients traités par rofécoxib pendant 1 an ou plus.

Un syndrome néphrotoxique a été rapporté en association avec l'utilisation d'autres AINS et ne peut être exclu pour le rofécoxib.

4.9 Surdosage

Dans les études cliniques, l'administration de doses uniques de rofécoxib allant jusqu'à 1000 mg et de doses multiples allant jusqu'à 250 mg/jour pendant 14 jours n'a pas entraîné de toxicité significative.

En cas de surdosage, il est raisonnable de recourir aux mesures de prise en charge habituelle, par exemple évacuation gastrique de la substance non absorbée, surveillance clinique et, si nécessaire, traitement symptomatique.

Le rofécoxib n'est pas dialysable par hémodialyse ; on ne sait pas si le rofécoxib est dialysable par dialyse péritonéale.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, coxibs.

Code ATC : MO1 AH02

Le rofécoxib par voie orale est un inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2) aux doses utilisées en clinique.

La cyclo-oxygénase est responsable de la synthèse des prostaglandines. Deux isoformes, la COX-1 et la COX-2 ont été identifiées. La COX-2 est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires, et est supposée être principalement responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale et certaines fonctions du système nerveux central (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle pourrait jouer également un rôle dans la cicatrisation de l'ulcère. La COX-2 a été identifiée dans les tissus situés autour de l'ulcère gastrique chez l'homme, mais son implication dans la cicatrisation de l'ulcère n'a pas été établie.

Aucune inhibition statistiquement significative de la COX-1 n'a été documentée chez l'homme avec le rofécoxib quelle que soit la dose. Sur la base de données *in vitro*, l'inhibition de la COX-1 pourrait se produire lors de l'administration chronique du rofécoxib à une dose supérieure à 250 mg par jour.

Les effets anti-inflammatoires du rofécoxib ont été démontrés sur des modèles animaux standards utilisés pour l'évaluation des AINS.

Au cours des études de pharmacologie clinique, comparativement au placebo, le rofécoxib a entraîné une inhibition dose-dépendante de la COX-2 à des posologies de 12,5 mg et 25 mg par jour en inhibant la COX-2 d'environ 70 %, alors que des doses quotidiennes de 375 mg ou une dose unique de 1000 mg de rofécoxib ont inhibé la COX-2 d'environ 95 %. Il n'y a pas eu d'inhibition dose-dépendante de la COX-1 comparativement au placebo. Le rofécoxib n'a pas inhibé la synthèse des prostaglandines gastriques et n'a pas eu d'effet sur la fonction plaquettaire.

Une grande étude clinique (environ 8000 patients) chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde a comparé la sécurité d'emploi à long terme du rofécoxib 50 mg une fois par jour (2 fois la dose maximum recommandée) et du naproxène 500 mg deux fois par jour. L'incidence des événements indésirables cardiovasculaires thrombo-emboliques graves a été significativement plus faible chez les patients recevant du naproxène que chez les patients traités avec le rofécoxib : 0,70 événement pour 100 années-patients comparé à 1,67 pour 100 années-patients. La différence d'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peut avoir une signification clinique chez des patients ayant un risque de réactions thrombo-emboliques (cf paragraphe 4.4). Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et par conséquent possiblement endothéliale) sans altérer le thromboxane plaquettaire. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

Le rofécoxib a été étudié dans le traitement symptomatique de l'arthrose. Les critères primaires d'efficacité ont porté uniquement sur les articulations de la hanche ou du genou ; cependant, la population étudiée comprenait 33 % de patients ayant une arthrose concomitante des articulations interphalangiennes, 21 % une arthrose du pouce et 35 % une arthrose rachidienne. Après une semaine de traitement (première date d'évaluation de l'efficacité), le rofécoxib a entraîné une diminution significative de la douleur chez les patients arthrosiques. Il n'y a pas eu d'évaluation antérieure à une semaine. De ce fait, le T_{max} du rofécoxib (2 à 4 h) devra être pris en compte lorsqu'une action immédiate est recherchée.

Le rofécoxib 25 mg une fois par jour a été étudié dans le traitement symptomatique de la PR. Chez les patients atteints de PR, le rofécoxib 25 mg une fois par jour a entraîné une amélioration significative des critères de réponse de la maladie, incluant l'évaluation de la douleur et de l'état fonctionnel. Les effets bénéfiques se sont maintenus pendant les 12 semaines des essais versus placebo. Aucune efficacité supplémentaire significative n'a été observée avec la dose de 50 mg une fois par jour par rapport à celle de 25 mg une fois par jour.

Dans une analyse combinée prédéfinie de deux études endoscopiques d'une durée de 24 semaines chez des patients arthrosiques, les pourcentages de patients ayant un ulcère gastro-duodéal détecté à l'endoscopie ont été similaires sous placebo et sous rofécoxib à la dose de 25 mg et 50 mg par jour à 12 semaines. Dans chacune de ces études, l'incidence cumulée des ulcères gastro-duodéaux sur 12 et 24 semaines a été significativement inférieure chez les patients traités par rofécoxib comparativement à ceux traités par ibuprofène à la dose de 2400 mg/jour. Dans une étude endoscopique supplémentaire d'une durée de 12 semaines chez des patients arthrosiques, l'incidence cumulée des ulcères gastro-duodéaux détectés par endoscopie a été significativement supérieure chez les patients traités par de faibles doses d'acide acétylsalicylique, 81 mg par jour et par du rofécoxib à la dose de 25 mg par jour, par rapport aux patients traités par de faibles doses d'acide acétylsalicylique, 81 mg seul, et a été similaire à celle des patients traités par ibuprofène à la dose de 2400 mg par jour, seul. Chez les patients âgés de 65 ans ou plus, la fréquence des ulcères endoscopiques a été 2 fois plus élevée que chez

les patients plus jeunes dans le groupe rofécoxib associé à de faibles doses d'acide acétylsalicylique. Les patients prenant de l'acide acétylsalicylique à faibles doses et de l'ibuprofène n'ont pas été étudiés. Dans une étude endoscopique d'une durée de 12 semaines, en double aveugle, contrôlée versus placebo et traitement actif chez des patients atteints de PR, l'incidence cumulée des ulcères gastro-duodénaux a été significativement inférieure sur 12 semaines chez les patients traités par rofécoxib à la dose de 50 mg une fois par jour (2 fois la dose maximum recommandée) comparativement à ceux traités par naproxène à la dose de 500 mg deux fois par jour.

Dans une analyse combinée prédéfinie de huit essais cliniques, l'incidence cumulée des effets gastro-intestinaux hauts : perforations, ulcères, hémorragies (PUH) confirmés chez les patients traités par rofécoxib a été significativement inférieure à l'incidence combinée cumulée observée chez les patients traités par des AINS utilisés comme comparateurs (diclofénac 50 mg trois fois par jour, ibuprofène 800 mg trois fois par jour et nabumétone 1500 mg par jour. Ces résultats ont été principalement influencés par les données de l'ibuprofène 800 mg trois fois par jour).

A la dose de 50 mg, l'incidence des PUH a été numériquement supérieure à celle observée avec 25 mg, cependant, elle est restée inférieure au risque objectif par les données combinées des AINS utilisés dans ces études. Sur une période de 12 mois, l'incidence des arrêts de traitement suite à des événements indésirables gastro-intestinaux a été moindre avec le rofécoxib. L'incidence d'un ensemble prédéfini d'événements indésirables gastro-intestinaux imputés au médicament a été inférieure avec le rofécoxib, sur une période de 12 mois ; cet effet a été plus marqué sur les 6 premiers mois.

Une réduction similaire de l'incidence des PUH a été observée dans un essai clinique de grande taille (approximativement 8000 patients) réalisé chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Les patients nécessitant de l'acide acétylsalicylique en prévention cardiovasculaire ont été exclus de l'étude. L'utilisation de rofécoxib 50 mg une fois par jour (deux fois la dose maximum recommandée) comparée à celle de naproxène 500 mg deux fois par jour s'est accompagnée de réductions significatives des taux d'événements gastro-intestinaux : PUH (2,08 événements pour 100 années-patients versus 4,49 événements pour 100 années-patients), complications de PUH (0,59 pour 100 années-patients versus 1,37 pour 100 années-patients) et hémorragies gastro-intestinales hautes ou basses (1,15 pour 100 années-patients versus 3,04 pour 100 années-patients).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Administré par voie orale, le rofécoxib est bien absorbé aux doses recommandées de 12,5 mg et 25 mg. La biodisponibilité moyenne orale est d'environ 93 %. Après administration de doses de 25 mg une fois par jour jusqu'à obtention de l'état d'équilibre, le pic de concentration plasmatique (moyenne géométrique $C_{\max}$ = 0,305 µg/ml) a été observé environ 2 à 4 heures ($T_{\max}$) après administration chez des adultes à jeun. La moyenne géométrique de l'aire sous la courbe (ASC_{24h}) a été de 3,87 µg.h/ml.

<NOM COMMERCIAL> comprimé et <NOM COMMERCIAL> suspension buvable sont bioéquivalents.

La prise concomitante d'aliments ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib.

Distribution

La liaison du rofécoxib aux protéines plasmatiques chez l'homme est d'environ 85 % à des concentrations de 0,05 µg/ml à 25 µg/ml. Le volume de distribution (V_d) est d'environ 100 litres (environ 1,55 l/kg) chez l'homme.

Le rofécoxib traverse la barrière placentaire chez le rat et le lapin, ainsi que la barrière hémato-encéphalique chez le rat.

Métabolisme

Le rofécoxib est largement métabolisé, environ 1 % de la dose est retrouvée sous forme inchangée dans les urines. La principale voie métabolique est une réduction hépatique en *cis* et *trans*-dihydro rofécoxib (hydroxy acides), et non une oxydation par les enzymes du cytochrome P450 (CYP).

Six métabolites ont été identifiés chez l'homme. Les principaux métabolites étaient les *cis* et *trans*-dihydro rofécoxib (hydroxy acides) représentant environ 56 % de la radioactivité retrouvée dans les urines, et le métabolite 5-hydroxy glucuronide représentant 9 % de plus. Ces principaux métabolites soit n'avaient aucune activité mesurable en tant qu'inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, soit n'étaient que de faibles inhibiteurs de la COX-2.

Elimination

Après administration d'une dose orale radio-marquée de 125 mg de rofécoxib à des sujets sains, 72 % de la radioactivité a été retrouvée dans les urines et 14 % dans les fèces.

Le rofécoxib est presque exclusivement éliminé sous forme de métabolites par voie rénale. Les concentrations à l'état d'équilibre du rofécoxib sont atteintes en 4 jours après administration de 25 mg une fois par jour avec un rapport d'accumulation d'environ 1,7 correspondant à une demi-vie d'accumulation d'environ 17 heures. La clairance plasmatique est estimée à 120 ml/mn environ pour une dose de 25 mg.

Caractéristiques des patients

Sujets âgés : les paramètres pharmacocinétiques chez le sujet âgé (65 ans et plus) sont similaires à ceux du sujet jeune. L'exposition systémique est d'environ 30 % supérieure chez le sujet âgé par rapport au sujet jeune (cf paragraphe .4.2).

Sexe : les paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib sont comparables entre hommes et femmes.

Insuffisance hépatique : les patients cirrhotiques avec une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 à 6) ayant reçu une dose unique de 25 mg de rofécoxib ont eu une ASC moyenne similaire à celle de sujets sains ayant reçu la même dose. Les patients avec une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) ayant reçu 12,5 mg par jour pendant 10 jours ont eu à l'état d'équilibre une ASC moyenne d'environ 55 % supérieure à celle de sujets sains ayant reçu la même dose. Pour les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9 ou albumine sérique de 25 à 35 g/l), la dose quotidienne maximum sera 12,5 mg. Il n'y a pas de données pharmacocinétiques ou cliniques chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh > 9 ou albumine sérique < 25 g/l) (cf paragraphe .4.2 et 4.3).

Insuffisance rénale : les paramètres pharmacocinétiques d'une dose unique de 50 mg de rofécoxib chez des patients ayant une insuffisance rénale au stade terminal sous hémodialyse n'ont pas été significativement différents de ceux des sujets sains. L'hémodialyse a contribué de façon négligeable à l'élimination (clairance sous dialyse d'environ 40 ml/mn) (cf paragraphe .4.3 et 4.4).

Enfants : les paramètres pharmacocinétiques du rofécoxib n'ont pas été étudiés chez l'enfant.

5.3 Données de sécurité précliniques

Dans les études précliniques, le rofécoxib ne s'est avéré ni génotoxique, ni mutagène, ni carcinogène.

Dans une étude de toxicité chronique chez le rat, le rofécoxib a provoqué des ulcères intestinaux à des doses comparables et légèrement supérieures à la dose thérapeutique chez l'homme, sur la base d'une exposition systémique. A des niveaux d'exposition plusieurs fois supérieurs au niveau thérapeutique chez l'homme, une basophilie rénale tubulaire et, à des doses plus élevées, une nécrose papillaire rénale ont été induites chez le rat. A des niveaux d'exposition élevés, des anomalies rénales et gastro-intestinales ont été également observées chez le chien.

Les études de reproduction et de développement ont montré que le rofécoxib (à des doses ≥ 2 fois la dose quotidienne recommandée chez l'homme, sur la base de l'exposition systémique) a diminué la fertilité et la survie embryo-fœtale chez le rat. Une diminution du diamètre du canal artériel liée au traitement a également été observée, résultat connu avec les AINS. Les études de reproduction et de développement effectuées chez le rat et le lapin n'ont pas mis en évidence d'anomalies du développement pour des doses allant jusqu'à 50 mg/kg/jour (chez le rat, cela représente environ 29 fois la posologie quotidienne recommandée chez l'homme, sur la base de l'exposition systémique) (cf paragraphe . 4.3 et 4.6). Toutefois, le profil métabolique n'a pas été déterminé chez le lapin, rendant ainsi la pertinence clinique du modèle chez le lapin difficile à évaluer.

Les données d'une étude d'allaitement croisée ont révélé une toxicité chez le chien nouveau-né, due probablement à une exposition par l'intermédiaire du lait des mères traitées (cf paragraphe .4.6).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gomme xanthane, solution de sorbitol à 70% cristalisable, citrate de sodium, acide citrique monohydraté, arôme fraise (alcool benzylique ; cinnamate de benzyle; acide butyrique ; diacétyl, acétate , acétoacétate, butyrate, hexanoate et isovalérate d'éthyle ; hydroxydiméthyl furanone ; acide lactique ; propylène glycol ; gamma undcalactone ; vanilline), parahydroxybenzoate de méthyle sodique, parahydroxybenzoate de propyle sodique, eau purifiée.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

150 ml en flacon (verre brun), fermeture de sécurité enfant, avec cuillère-mesure de 5 ml (polystyrène)

Chaque conditionnement contient 1 ou 2 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation et la manipulation <et l'élimination>

Bien agiter avant utilisation.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Laboratoires MERCK SHARP & DOHME - CHIBRET
3, avenue Hoche - 75114 PARIS cedex 08

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

12,5 mg/5 ml
352 872-4 : 150 ml en flacon (verre brun) avec cuillère-mesure (polystyrène)

25 mg/5 ml
352 871-8 : 150 ml en flacon (verre brun) avec cuillère-mesure (polystyrène)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

04 Juin 1999

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE