

**BIJLAGE I**

**LIJST VAN NAMEN VAN DE GENEESMIDDELEN, FARMACEUTISCHE VORMEN,  
STERKTEN, TOEDIENINGSWEGEN, HOUDERS VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET  
IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN, NOORWEGEN EN IJSLAND**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6  A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6  A-1220 Wien Austria	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wien Austria	Auxib	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6  A-1220 Wien Austria	Auxib	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Austria	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6  A-1220 Wien Austria	Auxib	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V.	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles België				
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles België	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles België	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles België	Ranaxox	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles België	Ranaxox	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles België	Ranaxox	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. Waaderweg 39, Post Bus 581	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	2003 PC Haarlem Nederland				
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem, Nederland	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Turox	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Turox	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Turox	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Griekenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Griekenland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Griekenland	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Griekenland	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671Nea Erythrea, Athens Griekenland	Turox	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Griekenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Griekenland	Turox	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Pharmaceuticals & Cosmetic Industry Licensee/Distributor of Merck Sharp & Dohme Tatoiou Street. 18th Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea, Athens Griekenland	Turox	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme B.V., Waaderweg 39, Post Bus 581 2003 P.C. Haarlem Nederland	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Ierland	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon	Arcoxia	60 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk				
Ierland	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Arcoxia	90 mg	Tablet	Oraal gebruik
Ierland	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Arcoxia	120 mg	Tablet	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italië	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italië	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italië	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Italië	Algix	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Italië	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56100 Pisa Italië	Algix	90mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Istituto Gentili S.p.A. Via Mazzini, 112 I-56125 Pisa Italië	Algix	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italië	Recoxib	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italië	Recoxib	90mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Roma Italië	Recoxib	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italië	Tauxib	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Addenda Pharma S.r.l. Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italië	Tauxib	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Addenda Pharma S.r.l.	Tauxib	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Viale Shakespeare, 47 00100 Roma Italië				
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles België	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles België	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles België	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles België	Ranacox	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles België	Ranacox	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles België	Ranacox	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39	Arcoxia 60	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	P.O. Box 581 2003 PC Haarlem Nederland				
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia 90	90mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia 120	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Auxib 60	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Auxib 90	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Auxib 120	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	NL-2003 PC Haarlem Nederland				
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 NL-2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Merck Sharp & Dohme, (Portugal) Lda. Quinta da Fonte, Edifício Vasco da Gama n.º 19, Porto Salvo 2780-730 Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios BIA-Portela S.A.	Exxiv	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal				
Portugal	Laboratórios BIA-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	90mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Farmacox - Companhia Farmacêutica, Lda Quinta da Fonte, Ed. Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo 2780-730 Paço D'Arcos Portugal	Turox	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Spanje				
Spanje	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanje	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Merck Sharp & Dohme de Espana, S.A. c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanje	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanje	Exxiv	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanje	Exxiv	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Abello c/ Josefa Valcarcel 38 28027 Madrid Spanje	Exxiv	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	2003 PC Haarlem Nederland				
Zweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Turox	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Turox	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39, Post Bus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Turox	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Arcoxia	60 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Arcoxia	90 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road, Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU	Arcoxia	120 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
	Verenigd Koninkrijk				
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Auxib	60 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Auxib	90 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Auxib	120 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Exxiv	60 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Exxiv	90 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Exxiv	120 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Turox	60 mg	Tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Turox	90 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Ltd; Hertford Road, Hoddesdon, Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Turox	120 mg	Tablet	Oraal gebruik

**BIJLAGE II**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN DE REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE  
SAMENVATTING(EN) VAN DE PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET  
EMEA**

## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

### ALGHEELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN GENEESMIDDELEN DIE CELECOXIB, ETORICOXIB, PARECOXIB, ROFECOXIB EN VALDECOXIB BEVATTEN

#### - INLEIDING

De COX-2-inhibitoren celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, parecoxib en valdecoxib omvatten een relatief nieuwe groep stoffen met als gemeenschappelijke farmacologische werkzaamheid het selectief inhiberen van cyclo-oxygenase-2. COX-2-inhibitoren zijn in de medische praktijk ingevoerd voor de behandeling van patiënten met chronische degeneratieve ontstekingsziektes, zoals reumatoïde artritis en osteoartritis.

Als eerste zijn rofecoxib en celecoxib in de EU voor deze indicaties goedgekeurd, en vervolgens rofecoxib voor de behandeling van acute pijn en pijn als gevolg van primaire dysmenorroe. Later werd etoricoxib in enkele EU-lidstaten goedgekeurd voor reumatische aandoeningen, zoals jichtartritis. Valdecoxib is – na aanvang van de verwijzingsprocedure – goedgekeurd voor de reumatische indicaties en voor primaire dysmenorroe. Parecoxib, een prodrug van valdecoxib, is goedgekeurd voor kortetermijnbehandeling van postchirurgische pijn, met intraveneuze of intramusculaire toediening. Celecoxib werd in oktober 2003 goedgekeurd voor een weesgeneesmiddelen-indicatie (familiale adenomateuze polypose).

De COX-2 inhibitoren zijn in grote klinische onderzoeken bestudeerd en er is thans een aanzienlijke hoeveelheid toxicologische, farmacologische, klinische en epidemiologische gegevens beschikbaar. Bij de primaire goedkeuring waren er onvoldoende gegevens beschikbaar die, in vergelijking met de gebruikelijke NSAID's, voordelen van het middel aantoonen in de lange-termijnbehandeling van patiënten met reumatoïde artritis en osteoartritis. Bovendien was er slechts weinig bekend over de verdraagbaarheid bij normaal gebruik van COX-2-inhibitoren, d.w.z. buiten het kader van klinische onderzoeken – zoals het geval is bij bijna alle nieuwe chemische entiteiten die op brede schaal in de medische praktijk worden geïntroduceerd. Er zijn met betrekking tot dit aspect grote klinische onderzoeken met hoge doseringen uitgevoerd en gepubliceerd (VIGOR: rofecoxib versus naproxen, CLASS: celecoxib versus diclofenac of ibuprofen), waarbij vooral aandacht is besteed aan de gastro-intestinale verdraagbaarheid.

In juli 2002 verzocht Frankrijk het CPMP een advies krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, uit te brengen over de vraag of de vergunningen voor het in de handel brengen voor COX-2-inhibitoren (celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib en parecoxib) bevattende geneesmiddelen moeten worden verlengd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken, door het baten/risicoprofiel van deze categorie producten opnieuw te beoordelen.

Het CPMP heeft tijdens de van 23 tot en met 25 juli 2002 gehouden comitévergadering besloten een verwijzingsprocedure te initiëren krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, voor geneesmiddelen die celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib bevatten. De hierin geformuleerde vragen hadden betrekking op de gastro-intestinale en cardiovasculaire veiligheid. In oktober 2002 heeft het CPMP aanvullende vragen gesteld over ernstige overgevoelighedsreacties (anafylaxie en angio-oedeem) en ernstige huidreacties, zoals Stevens-Johnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse, erythema multiforme en exfoliatieve dermatitis bij patiënten die met COX-2 inhibitoren worden behandeld.

#### - ASPECTEN MET BETREKKING TOT WERKZAAMHEID

Van etoricoxib is werkzaamheid aangetoond voor de behandeling van reumatoïde artritis of osteoartritis en pijn bij jichtartritis. De werkzaamheid was beter dan die van placebo en gelijkwaardig aan die van niet-selectieve NSAID's (diclofenac, naproxen, ibuprofen) in vergelijkbare klinische settings, equipotente dosering en behandelingsduur.

## - ASPECTEN MET BETREKKING TOT DE VEILIGHEID

### Gastro-intestinale toxiciteit

Uit de beschikbare gegevens over perforaties, ulcera of bloedingen (PUBs) bleek dat van COX-2-inhibitoren in vergelijking met conventionele NSAID's geen significant en consequent voordeel in gastro-intestinaal opzicht was aangetoond. De verschafte klinische gegevens die specifiek betrekking hadden op etoricoxib waren in vergelijking met naproxen consistent qua gastro-intestinaal voordeel. De voor etoricoxib en de comparators ibuprofen of diclofenac beschikbare gegevens ten aanzien van GI-veiligheid waren beperkt en de betrouwbaarheidsintervallen ruim en derhalve niet van doorslaggevende betekenis.

Het CPMP besloot, een algemene verklaring toe te voegen aan rubriek 4.4 “Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik” en rubriek 5.1 “Farmacodynamische eigenschappen” van de samenvatting van de productkenmerken (SPC) voor alle COX-2-inhibitoren, betrekking hebbend op patiënten met een vergrote kans op het ontwikkelen van gastro-intestinale complicaties bij het gebruik van NSAID's.

Het is niet bekend of het gastro-intestinale toxiciteitsprofiel van COX-2-inhibitoren geassocieerd met acetylsalicylzuur zich negatief verhoudt tot dat van conventionele NSAID's die met acetylsalicylzuur worden toegediend, maar er is evenmin bewijs dat het beter zou zijn. Op grond van de huidige gegevens over etoricoxib is vereist dat de productinformatie zodanig wordt bijgewerkt dat de mogelijkheid van een verhoogde gastro-intestinale toxiciteit, vergeleken met COX-2-inhibitoren of met uitsluitend acetylsalicylzuur, wordt toegevoegd.

In aansluiting op de besprekingen en met inachtneming van de met betrekking tot de andere COX-2-inhibitoren verschafte gegevens heeft het CPMP besloten, rubriek 4.4 “Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik” van de SPC met betrekking tot concomitant gebruik van alle COX-2-inhibitoren uit te breiden met acetylsalicylzuur.

### **Cardiovasculaire toxiciteit**

De beschikbare preklinische gegevens wekten verontrusting ten aanzien van de cardiovasculaire veiligheid, in het bijzonder met betrekking tot myocardinfarct (MI). Er zijn echter dikwijls tegenstrijdige resultaten verkregen. Het verschil in plaatjesremmende werkzaamheid tussen sommige COX-1-inhiberende NSAID's en COX-2 selectieve inhibitoren kan klinisch significant zijn bij patiënten met een verhoogde kans op trombo-embolische reacties. De klinische veiligheidsgegevensbank voor etoricoxib is niet uitgebreid, maar er lijkt zich een duidelijke trend af te tekenen naar een hoger risico van algemeen cardiovasculair incident in verband met het gebruik van rofecoxib in vergelijking met naproxen. In tegenstelling tot COX-1-inhiberende NSAID's hebben COX-2-inhibitoren, waaronder etoricoxib, in therapeutische doses geen plaatjesremmende werking. Met betrekking tot het cardiovasculaire risico kan in aanmerking worden genomen dat COX-2-inhibitoren qua veiligheid mogelijk enigszins in het nadeel zijn, vergeleken met conventionele NSAID's. Daarom moet de samenvatting van de productkenmerken voor alle COX-2-inhibitoren, met inbegrip van etoricoxib, in rubriek 4.4 “Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik” worden gewijzigd door toevoeging van een waarschuwende verklaring met betrekking tot patiënten met een medische voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen of patiënten die met ASA in lage dosering worden behandeld als profylaxe tegen cardiovasculaire trombo-embolische aandoeningen. Er wordt momenteel een uitgebreid onderzoek naar de gastro-intestinale verdraagbaarheid van etoricoxib uitgevoerd, waarvan de onderzoeksresultaten, zodra deze bekend zijn, geëvalueerd moeten worden.

### **Overgevoeligheid en ernstige huidreacties**

Tijdens de klinische onderzoeken en volgens ervaringen in het eerste jaar na het in de handel brengen is voor etoricoxib een gering aantal huid- of overgevoelighedsreacties waargenomen. Gezien de omvang van de database moet bij etoricoxib rekening gehouden worden met het mogelijke optreden van overgevoeligheid en huidreacties.

Bovendien zijn voor de andere COX-2-inhibitoren geïsoleerde gevallen gemeld van ernstige cutane bijwerkingen, t.w. Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse; deze reacties kunnen niet worden uitgesloten voor etoricoxib. De absolute cijfers en schattingen inzake frequentie duiden erop dat deze bijwerkingen zeer zelden voorkomen.

Om te waarborgen dat deze potentieel levensbedreigende bijwerkingen in de klinische praktijk aandacht genieten, heeft het CPMP besloten dat in rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik" van de SPC voor alle COX-2-inhibitoren een algemene verklaring inzake overgevoeligheid en ernstige huidreacties zal worden toegevoegd.

## **GEHARMONISEERDE FORMULERING VOOR DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN VAN ALLE COX-2-INHIBITOREN**

Na beoordeling van de over celecoxib, etoricoxib, rofecoxib, valdecoxib en parecoxib verschaft gegevens heeft het CPMP een geharmoniseerde formulering goedgekeurd, die moet worden opgenomen in de samenvattingen van de productkenmerken van alle COX-2-inhibitoren die in deze verwijzingsprocedure en in de wetenschappelijke beoordeling zijn betrokken. De formulering voor etoricoxib luidt als volgt:

### **Rubriek 4.4 "Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik"**

Bij patiënten behandeld met etoricoxib zijn complicaties (perforaties, ulcera of bloedingen [PUB's]) van het bovenste deel van het maagdarmkanaal opgetreden, in sommige gevallen met fatale afloop.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die het hoogste risico lopen om een gastro-intestinale complicatie met NSAIDs te ontwikkelen: ouderen, patiënten die tegelijk een ander NSAID of acetylsalicylzuur gebruiken, of patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, zoals ulceratie en GI-bloeding.

Er bestaat een verhoogd risico op gastro-intestinale bijwerkingen bij gebruik van etoricoxib, andere COX-2-remmers en NSAIDs wanneer deze tegelijk met acetylsalicylzuur (zelfs bij lage doses) worden ingenomen.

Gezien het ontbreken van een effect op de bloedplaatjesfunctie, zijn COX-2-selectieve remmers geen substituut voor acetylsalicylzuur ter profylaxe van trombo-embolische cardiovasculaire ziekten. Omdat etoricoxib de bloedplaatjesaggregatie niet remt, dienen behandelingen met aggregatierepressoren (b.v. acetylsalicylzuur) niet gestopt te worden en indien geïndiceerd dienen deze overwogen te worden bij patiënten met een risico op, of met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of andere trombotische incidenten (voorgeschiedenis van MI, angina, ischemische hartziekte, atherosclerotische hartziekte, CVA, cerebrale ischemie, coronaire-bypasschirurgie of perifere vaatchirurgie) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische hartziekte wegens het farmacodynamisch profiel van COX-2-selectieve remmers zoals hierboven vermeld. Als er klinische aanwijzingen zijn van verslechtering van de toestand van specifieke klinische symptomen bij deze patiënten, dienen passende maatregelen te worden genomen en dient stopzetting van de behandeling met etoricoxib te worden overwogen.

### **Rubriek 5.1 "Farmacodynamische eigenschappen"**

Binnen het klinisch doseringsgebied is etoricoxib een orale, selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmer.

Cyclo-oxygenase is verantwoordelijk voor de aanmaak van prostaglandinen. Er zijn twee isovormen geïdentificeerd, COX-1 en COX-2. COX-2 is de isovorm van het enzym waarvan gebleken is dat het door pro-inflammatoire stimuli wordt geïnduceerd en dat naar men veronderstelt primair verantwoordelijk is voor de synthese van prostanoiden mediators voor pijn, inflammatie en koorts. COX-2 speelt ook een rol bij de ovulatie, implantatie en sluiting van de ductus Botalli, regulering van de nierfunctie, functies binnen het centraal zenuwstelsel (koortsinductie, pijnwaarneming, cognitieve functie). Het speelt mogelijk ook een rol bij de genezing van ulcera. COX-2 is bij de mens in weefsel rondom maagzweren aangetoond, maar de relevantie daarvan voor de genezing van ulcera is niet vastgesteld.

Het verschil in plaatjesremmende activiteit tussen sommige COX-1-remmende NSAIDs en COX-2-selectieve remmers kan bij patiënten met een risico op thrombo-embolische voorvallen van klinisch belang zijn. COX-2-remmers verminderen de vorming van systemisch (en daarom mogelijk endotheliaal) prostacycline zonder het tromboxaan in de bloedplaatjes te beïnvloeden. De klinische relevantie van deze waarnemingen is niet vastgesteld.

## **REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

Overwegende dat

- het CPMP het verwijzingsverzoek heeft beoordeeld, dat werd gedaan krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, als gewijzigd, met betrekking tot celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib bevattende geneesmiddelen;
- het CPMP van mening is dat toevoeging van nieuwe contra-indicaties in geen van de onderhavige samenvattingen van de productkenmerken vereist is;
- het CPMP heeft geconcludeerd dat een waarschuwing moet worden toegevoegd met betrekking tot de gastro-intestinale veiligheid van celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib bevattende geneesmiddelen, met het accent op de associatie met acetylsalicylzuur;
- het CPMP heeft geconcludeerd dat een waarschuwing moet worden toegevoegd met betrekking tot de cardiovasculaire veiligheid van celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib bevattende geneesmiddelen, met het accent op het risico van myocardinfarct;
- het CPMP heeft geconcludeerd dat een waarschuwing moet worden toegevoegd/aangepast met betrekking tot waargenomen of potentiële ernstige huidreacties en overgevoeligheidsreacties op celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib bevattende geneesmiddelen;
- het CPMP, ingevolge het vorenstaande, heeft geoordeeld dat de baten/risicoverhouding van celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib en valdecoxib bevattende geneesmiddelen gunstig blijft,

heeft het CPMP de toekenning dan wel handhaving aanbevolen van de aanvragen/vergunningen voor het in de handel brengen voor etoricoxib bevattende geneesmiddelen (zoals bedoeld in bijlage I) voor symptomatische verlichting van osteoarthritis (OA) en reumatoïde arthritis (RA) en pijn en ontstekingsverschijnselen in verband met acute jichtarthritis zoals gewijzigd overeenkomstig de herziene samenvatting van de productkenmerken zoals uiteengezet in bijlage III.

### **BIJLAGE III**

#### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**NOTA:**

**DEZE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN WAS EEN BIJLAGE VAN DE COMMISSIE BESLISSING VAN DIT VERWIJZINGSVERZOEK VOOR ARBITRAGE. DE TEKSTEN WAREN GELDIG OP DAT MOMENT.**

**NA DE COMMISSIE BESLISSING ZULLEN DE BEVOEGDE AUTHORITYTEN VAN DE LIDSTATEN DE PRODUCT INFORMATIE AANPASSEN NAARGELANG DIT VEREIST IS. BIJGEVOLG KOMT DEZE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN NIET NOODZAKELIJKERWIJS OVEREEN MET DE HUIDIGE TEKST.**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<FANTASIENAAM (zie bijlage 1)> 60 mg, filmomhulde tabletten/tabletten  
<FANTASIENAAM (zie bijlage 1)> 90 mg, filmomhulde tabletten/tabletten  
<FANTASIENAAM (zie bijlage 1)> 120 mg, filmomhulde tabletten/tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet/tablet bevat 60, 90 of 120 mg etoricoxib. Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet/tablet.

60 mg Tabletten: Groene, appelvormige, dubbelbolle tabletten <met de ingeslagen code '447' aan de ene zijde en 'MSD' aan de andere zijde>.

90 mg Tabletten: Witte, appelvormige, dubbelbolle tabletten <met de ingeslagen code "454" aan de ene zijde en 'MSD' aan de andere zijde>.

120 mg Tabletten: Vaalgroene, appelvormige, dubbelbolle tabletten <met de ingeslagen code "541" aan de ene zijde en 'MSD' aan de andere zijde>.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Voor de symptomatische verlichting van artrose, reumatoïde artritis (RA) en de pijn en verschijnselen van ontsteking bij acute jichtartritis.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

<FANTASIENAAM> wordt oraal toegediend en kan met of zonder voedsel worden ingenomen. Het effect van <FANTASIENAAM> treedt sneller op als het zonder voedsel wordt toegediend. Dit kan worden overwogen als een snelle pijnverlichting nodig is.

#### *Artrose*

De aanbevolen dosis is 60 mg eenmaal daags.

#### *Reumatoïde artritis*

De aanbevolen dosis is 90 mg eenmaal daags.

#### *Acute jichtartritis*

De aanbevolen dosis is 120 mg eenmaal daags. Etoricoxib 120 mg moet alleen voor de acute symptomatische periode worden gebruikt. In klinische studies voor acute jichtartritis werd etoricoxib 8 dagen gegeven.

Hogere doses dan die welke voor de desbetreffende indicaties worden aanbevolen, hebben geen aantoonbare additionele werkzaamheid of zijn niet onderzocht. Daarom is de dosis voor elke indicatie de maximale aanbevolen dosis.

*Ouderen:* Geen doseringsaanpassing is nodig voor oudere patiënten.

*Leverinsufficiëntie:* Bij patiënten met lichte leverdysfunctie (Child-Pugh-score 5-6) mag de dosering van 60 mg eenmaal daags niet worden overschreden. Bij patiënten met matige leverdysfunctie (Child-Pugh-score 7-9) mag de aanbevolen dosering van 60 mg **om de andere dag** niet worden overschreden.

De klinische ervaring is beperkt, vooral bij patiënten met matige leverdysfunctie; bij hen is voorzichtigheid geboden. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met ernstige leverdysfunctie (Child-Pugh-score > 10); daarom is het gebruik ervan bij deze patiënten gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3, 4.4 en 5.2).

*Nierinsufficiëntie:* Voor patiënten met een creatinineklaring  $\geq 30$  ml/min hoeft de dosering niet te worden aangepast (zie rubriek 5.2). Het gebruik van etoricoxib bij patiënten met een creatinineklaring van <30 ml/min is gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

*Gebruik bij kinderen:* Etoricoxib is gecontra-indiceerd in kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar.

### **4.3 Contra-indicaties**

Voorgeschiedenis van overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel of voor een van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1).

Actief ulcus pepticum of gastro-intestinale (GI) bloeding.

Patiënten bij wie bronchospasmen, acute rhinitis, neuspoliepen, angioneurotisch oedeem, urticaria, of allergie-achtige reacties zijn opgetreden na gebruik van acetylsalicylzuur of NSAIDs, waaronder COX-2 (cyclooxygenase-2)-remmers.

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

Ernstige leverdysfunctie (serumalbumine <25 g/l of Child-Pugh score  $\geq 10$ ).

Geschatte renale creatinineklaring <30ml/min.

Kinderen en adolescenten beneden 16 jaar.

Inflammatoire darmziekte.

Ernstig congestief hartfalen (NYHA III-IV).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### *Gastro-intestinale effecten*

Bij patiënten behandeld met etoricoxib zijn complicaties (perforaties, ulcera of bloedingen [PUB's]) van het bovenste deel van het maagdarmkanaal opgetreden, in sommige gevallen met fatale afloop.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten die het hoogste risico lopen om een gastro-intestinale complicatie met NSAIDs te ontwikkelen: ouderen, patiënten die tegelijk een ander NSAID of acetylsalicylzuur gebruiken, of patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen, zoals ulceratie en GI-bloeding.

Er bestaat een verhoogd risico op gastro-intestinale bijwerkingen bij gebruik van etoricoxib, andere COX-2-remmers en NSAIDs wanneer deze tegelijk met acetylsalicylzuur (zelfs bij lage doses) worden ingenomen.

#### *Cardiovasculaire effecten*

Gezien het ontbreken van een effect op de bloedplaatjesfunctie, zijn COX-2-selectieve remmers geen substituut voor acetylsalicylzuur ter profylaxe van trombo-embolische cardiovasculaire ziekten. Omdat

etoricoxib de bloedplaatjesaggregatie niet remt, dienen behandelingen met aggregatiereemers (b.v. acetylsalicylzuur) niet gestopt te worden en indien geïndiceerd dienen deze overwogen te worden bij patiënten met een risico op, of met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire of andere trombotische incidenten (voorgeschiedenis van MI, angina, ischemische hartziekte, atherosclerotische hartziekte, CVA, cerebrale ischemie, coronaire-bypasschirurgie of perifere vaatchirurgie) (zie rubrieken 4.5 en 5.1).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van ischemische hartziekte wegens het farmacodynamisch profiel van COX-2-selectieve remmers zoals hierboven vermeld. Als er klinische aanwijzingen zijn van verslechtering van de toestand van specifieke klinische symptomen bij deze patiënten, dienen passende maatregelen te worden genomen en dient stopzetting van de behandeling met etoricoxib te worden overwogen.

#### *Renale effecten*

Renale prostaglandinen kunnen een compenserende rol spelen bij de handhaving van de nierdoorbloeding. Daarom kan bij een verminderde nierdoorbloeding toediening van etoricoxib leiden tot een verminderde vorming van prostaglandinen en als gevolg daarvan, van de nierdoorbloeding, met een negatief effect op de nierfunctie. Patiënten met een al bestaande aanzienlijk verminderde nierfunctie, onbehandeld hartfalen, of cirrose lopen het hoogste risico op een dergelijke reactie. Bij deze patiënten moet controle van de nierfunctie worden overwogen.

#### *Vochtretentie, oedeem en hypertensie*

Net als bij andere geneesmiddelen met een bekende remmende werking op de prostaglandinesynthese, is bij patiënten die etoricoxib gebruiken vochtretentie, oedeem en hypertensie waargenomen. Voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen, linkerventrikeldysfunctie of hypertensie en bij patiënten bij wie oedeem al om een andere reden bestond. Indien er klinische aanwijzingen zijn voor achteruitgang van de ziekte toestand bij deze patiënten moeten de benodigde maatregelen worden genomen, inclusief stopzetting van de behandeling met etoricoxib.

#### *Hepatische effecten*

Bij ongeveer 1% van de patiënten in klinisch onderzoek die tot één jaar met etoricoxib 60 en 90 mg eenmaaldaags zijn behandeld, zijn verhogingen van het alanine aminotransferase (ALT) en/of aspartaat aminotransferase (AST) (ongeveer driemaal of meer boven het normale bereik) gemeld.

Elke patiënt met symptomen en/of tekenen die leverdysfunctie doen vermoeden, of bij wie leverfunctieonderzoek afwijkingen aan het licht brengt, moet worden gecontroleerd. Als er tekenen van leverfunctiestoornissen zijn of als de leverfunctie afwijkend blijft (3 maal boven het normale bereik), moet etoricoxib worden stopgezet.

#### *Algemeen*

Ouderen en patiënten met een nier-, lever- of hartfunctiestoornis die etoricoxib gebruiken moeten onder passend medisch toezicht blijven.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij de instelling van behandeling met etoricoxib bij patiënten met dehydratie. Het is aan te raden patiënten te rehydreren alvorens behandeling met etoricoxib in te stellen.

Via post-marketing surveillance werden ernstige huidreacties, waaronder exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse gerapporteerd in verband met het gebruik van NSAIDs, waaronder etoricoxib (zie rubriek 4.8). Overgevoelighedsreacties (anafylaxie, angioneurotisch oedeem) zijn gemeld bij patiënten die etoricoxib toegediend kregen (zie rubriek 4.8). De behandeling met etoricoxib dient gestaakt te worden bij de eerste tekenen van overgevoeligheid.

Etoricoxib kan koorts en andere ontstekingsverschijnselen maskeren.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdige toediening van etoricoxib met warfarine of andere orale anticoagulantia (zie rubriek 4.5).

Net als voor elk geneesmiddel met een bekende remmende werking op de cyclo-oxygenase/prostaglandinesynthese, is gebruik van etoricoxib niet aanbevolen bij vrouwen die in verwachting willen raken (zie rubrieken 4.6, 5.1 en 5.3).

Tabletten <FANTASIENAAM> bevatten lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, Lapp-lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

##### *Farmacodynamische interacties*

*Orale anticoagulantia:* Bij patiënten die stabiel waren ingesteld op warfarine, ging toediening van etoricoxib 120 mg/dag gepaard met een verhoging van ongeveer 13% in de protrombinetijd International Normalised Ration (INR). Daarom moet bij instelling van etoricoxib bij patiënten die met orale anticoagulantia worden behandeld de protrombinetijd INR nauwkeurig worden gecontroleerd, vooral de eerste dagen na instelling van de behandeling met etoricoxib of na verandering van de dosering van etoricoxib (zie rubriek 4.4)..

*Diuretica en antihypertensiva:* NSAIDs kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (b.v. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer en middelen die cyclo-oxygenase remmen leiden tot een verdere achteruitgang van de nierfunctie, die meestal reversibel is. Bij patiënten die etoricoxib gebruiken en die gelijktijdig met een ACE-remmer worden behandeld, moeten deze interacties in ogenschouw worden genomen.

*Acetylsalicylzuur:* In een onderzoek bij gezonde proefpersonen had etoricoxib 120 mg eenmaaldaags bij steady state geen effect op de plaatjesremmende activiteit van acetylsalicylzuur (81 mg eenmaal daags). Etoricoxib kan gelijktijdig worden toegepast met acetylsalicylzuur in doses voor cardiovasculaire profylaxe (laagedoseerde acetylsalicylzuur). Maar gelijktijdige toediening van laagedoseerde acetylsalicylzuur met etoricoxib kan in vergelijking met alleen etoricoxib tot een verhoogde frequentie van GI-ulceratie of andere complicaties leiden. Gelijktijdige toediening van etoricoxib met doses acetylsalicylzuur hoger dan die voor cardiovasculaire profylaxe of met andere NSAIDs moet worden vermeden (zie rubrieken 5.1 en 4.4).

*Cyclosporine en tacrolimus:* Hoewel deze interactie met etoricoxib niet bestudeerd is, kan gelijktijdige toediening van cyclosporine of tacrolimus met elk NSAIDs het nefrotoxisch effect van cyclosporine of tacrolimus vergroten. Als etoricoxib en een van deze middelen gelijktijdig worden toegepast, moet de nierfunctie worden gecontroleerd.

##### *Farmacokinetische interacties*

##### *Het effect van etoricoxib op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen*

*Lithium:* NSAIDs verlagen de renale eliminatie van lithium en daardoor stijgt de plasmaconcentratie van lithium. Waar nodig moet de lithiumspiegel in het bloed nauwlettend worden gecontroleerd en moet de lithiumdosis worden aangepast bij gebruik van de combinatie en als de NSAID wordt stopgezet.

*Methotrexaat:* In twee studies werd onderzoek gedaan naar het effect van etoricoxib 60, 90 of 120 mg zeven dagen lang eenmaal daags toegediend aan patiënten die eenmaal per week methotrexaat in een dosering van 7,5 tot 20 mg voor reumatoïde artritis kregen. Etoricoxib 60 en 90 mg had geen effect op de plasmaconcentratie van methotrexaat of de renale klaring. In één onderzoek had etoricoxib 120 mg geen effect op de plasmaconcentratie van methotrexaat, maar in de andere studie verhoogde etoricoxib

120 mg de plasmaconcentratie van methotrexaat met 28% en verminderde de renale klaring van methotrexaat met 13%. Adequate controle op met methotrexaat samenhangende toxiciteit wordt aanbevolen als etoricoxib en methotrexaat gelijktijdig worden toegediend.

*Orale anticonceptiva:* Toediening van etoricoxib 120 mg met een oraal anticonceptivum met 35 µg ethinylestradiol (EE) en 0,5 tot 1 mg norethindron gedurende 21 dagen, gelijktijdig of met een tussenpoos van 12 uur, nam de  $AUC_{0-24hr}$  in steady state van EE met 50 tot 60% toe; de concentratie norethindron steeg echter over het algemeen niet in klinisch belangrijke mate. Deze verhoging van de concentratie EE moet in ogenschouw worden genomen als een oraal anticonceptivum wordt gekozen voor gelijktijdig gebruik met etoricoxib. Een verhoging van de blootstelling aan EE kan de incidentie van bijwerkingen in samenhang met orale anticonceptiva verhogen (b.v. veneuze trombo-embolische events bij vrouwen met risico).

*Prednison/prednisolon:* In geneesmiddelinteractieonderzoek had etoricoxib geen klinisch belangrijke effecten op de farmacokinetiek van prednison/prednisolon.

*Digoxine:* Etoricoxib 120 mg eenmaaldaags toegediend aan gezonde vrijwilligers gedurende 10 dagen veranderde de plasma- $AUC_{0-24hr}$  in steady state of de renale eliminatie van digoxine niet. Er was een verhoging van de  $C_{max}$  van digoxine (ongeveer 33%). Deze verhoging is over het algemeen niet belangrijk voor de meeste patiënten. Echter patiënten met een hoog risico op digoxinetoxiciteit moeten hierop gecontroleerd worden als etoricoxib en digoxine gelijktijdig worden toegediend.

#### *Effect van etoricoxib op geneesmiddelen die door sulfotransferasen worden gemetaboliseerd*

Etoricoxib is een remmer van de sulfotransferaseactiviteit bij mensen, met name SUL1E1, en blijkt de serumconcentraties van ethinylestradiol te verhogen. Hoewel de kennis omtrent de effecten van meerdere sulfotransferasen tot op heden beperkt is en de klinische gevolgen voor veel geneesmiddelen nog worden onderzocht, kan het verstandig zijn voorzichtigheid te betrachten bij de gelijktijdige toediening van etoricoxib met andere geneesmiddelen die primair door humane sulfotransferasen worden gemetaboliseerd (b.v. oraal salbutamol en minoxidil).

#### *Effect van etoricoxib op geneesmiddelen die door CYP-iso-enzymen worden gemetaboliseerd*

Op grond van *in-vitro*-onderzoek wordt niet verwacht dat etoricoxib de cytochromen P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 of 3A4 remt. In een onderzoek bij gezonde proefpersonen gaf dagelijkse toediening van etoricoxib 120 mg geen verandering van de hepatische CYP3A4-activiteit, beoordeeld met de ademtest met erytromycine.

#### *Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van etoricoxib*

De voornaamste pathway van het etoricoxibmetabolisme hangt af van CYP-enzymen. CYP3A4 lijkt bij te dragen tot het metabolisme van etoricoxib *in vivo*. Uit *in-vitro*-onderzoek blijkt dat CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 en CYP2C19 ook de belangrijkste metabole pathway kunnen katalyseren, maar de kwantitatieve rol ervan *in vivo* is niet onderzocht.

*Ketoconazol:* Ketoconazol, een krachtige remmer van CYP3A4, had in een dosering van 400 mg 1dd gedurende 11 dagen bij gezonde vrijwilligers geen klinisch belangrijk effect op de farmacokinetiek van eenmalige doses etoricoxib 60 mg (verhoging AUC van 43%).

*Rifampicine:* Gelijktijdige toediening van etoricoxib met rifampicine, een krachtige inductor van CYP-enzymen, verlaagde de plasmaconcentratie van etoricoxib met 65%. Als etoricoxib samen met rifampicine wordt toegediend, kan deze interactie leiden tot hernieuwd optreden van symptomen. Hoewel deze gegevens een dosisverhoging suggereren, zijn doses etoricoxib die hoger zijn dan die welke voor de indicaties zijn genoemd, niet onderzocht in combinatie met rifampicine en worden daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.2).

*Antacida:* Antacida hebben geen klinisch belangrijke invloed op de farmacokinetiek van etoricoxib.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

### *Gebruik bij zwangerschap*

Zoals geldt voor elke stof met een bekende remmende werking op COX-2, is ook gebruik van etoricoxib niet aanbevolen bij vrouwen die in verwachting willen raken.

Er zijn voor etoricoxib geen gegevens over blootstelling tijdens de zwangerschap. In dieronderzoek is een toxisch effect op de voortplanting waargenomen (zie rubriek 5.3). De kans op risico bij mensen is onbekend. Etoricoxib kan, net als andere geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese remmen, tot ineffektieve uteruscontracties en vroegtijdige sluiting van de ductus Botalli leiden gedurende het laatste trimester. Etoricoxib is gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3). Als een vrouw tijdens de behandeling zwanger wordt, moet etoricoxib worden stopgezet.

### *Lactatie*

Het is onbekend of etoricoxib bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij ratten wordt etoricoxib in de moedermelk uitgescheiden. Vrouwen die etoricoxib gebruiken mogen geen borstvoeding geven (zie rubrieken 4.3 en 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen onderzoeken gedaan naar het effect van etoricoxib op de rijvaardigheid of het vermogen machines te bedienen. Maar patiënten die tijdens gebruik van etoricoxib last krijgen van duizeligheid, vertigo of slaperigheid moeten niet autorijden of machines bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

In klinisch onderzoek is de veiligheid van etoricoxib beoordeeld bij ongeveer 4.800 mensen, waaronder ongeveer 3.400 patiënten met artrose, RA of chronische lagerugpijn (ongeveer 600 patiënten met artrose of RA zijn één jaar of langer behandeld).

In klinisch onderzoek was het bijwerkingenprofiel ongeveer gelijk voor patiënten met artrose of RA die een jaar of langer met etoricoxib zijn behandeld.

In een klinisch onderzoek naar acute jichtartritis werden patiënten acht dagen lang met etoricoxib 120 mg eenmaaldaags behandeld. Het bijwerkingenprofiel in dit onderzoek kwam in het algemeen overeen met dat welke gemeld is in de gecombineerde onderzoeken naar artrose, RA en chronische lage rugpijn.

De volgende bijwerkingen gemeld met een incidentie die hoger was dan voor placebo zijn in klinisch onderzoek gemeld bij patiënten met artrose, RA of chronische lage rugpijn die tot 12 weken lang met etoricoxib 60 mg of 90 mg zijn behandeld of sinds de introductie van het product op de markt:

[Zeer vaak (>1/10) Vaak (>1/100, <1/10) Soms (>1/1000, <1/100) Zelden (>1/10.000, < 1/1000) Zeer zelden (< 1/10.000) waaronder geïsoleerde gevallen]

### ***Infecties en parasitaire aandoeningen:***

*Soms:* gastro-enteritis, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie,

### ***Immuunsysteemaandoeningen:***

*Zeer zelden:* overgevoelighedsreacties, waaronder angio-oedeem, anafylactische/anafylactoïde reacties.

### ***Voedings- en stofwisselingsstoornissen:***

*Soms:* meer of minder eetlust, oedeem/vochttretentie, gewichtstoename.

**Psychische stoornissen:**

Soms: angst, depressie, verminderde scherpzinnigheid.

**Zenuwstelselaandoeningen:**

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn.

Soms: dysgeusie, slapeloosheid, paresthesie/hyperesthesie, slaperigheid.

**Oogaandoeningen:**

Soms: wazig zien.

**Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:**

Soms: tinnitus.

**Hartaandoeningen:**

Soms: decompensatio cordis, niet-specifieke ECG-veranderingen.

Zeer zelden: myocardinfarct.

**Bloedvataandoeningen:**

Soms: roodheid, hypertensie.

Zeer zelden: cerebrovasculair accident.

**Ademhalings-, borstkast- en mediastinumaandoeningen:**

Soms: hoest, dyspnoe, epistaxis.

**Maagdarmstelselaandoeningen:**

Vaak: maagdarmstoornissen (zoals buikpijn, winderigheid, zuurbranden), diarree, dyspepsie, epigastrische pijn, misselijkheid.

Soms: Opgezette buik, zure reflux, veranderde stoelgang, constipatie, droge mond, gastroduodenaal ulcus, prikkelbaredarmsyndroom, oesofagitis, zweertjes in de mond, braken.

Zeer zelden: ulcus pepticum, waaronder gastro-intestinale perforatie en bloeding (voornamelijk bij ouderen).

**Huid- en onderhuidaandoeningen:**

Soms: ecchymosis, faciaal oedeem, pruritus, uitslag.

Zeer zelden: urticaria.

**Bot-, skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:**

Soms: spierkramp/spasme, musculoskeletale pijn/stijfheid.

**Nier- en urinewegaandoeningen:**

Soms: proteïnurie.

Zeer zelden: nierinsufficiëntie, waaronder nierfalen, meestal reversibel bij stopzetting van de behandeling (zie rubriek 4.4).

**Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:**

Vaak: asthenie/vermoeidheid, griepachtige aandoening.

Soms: pijn op de borst.

**Onderzoeken:**

Vaak: verhoging van ALT of AST.

Soms: verhoogd BUN, verhoogd creatinefosfokinase, verlaagd hematocriet, verminderd hemoglobine, hyperkaliëmie, verminderd aantal leukocyten, verminderd aantal trombocyten, verhoogd serumcreatinine, verhoogd urinezuur.

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld in samenhang met het gebruik van NSAIDs en kunnen voor etoricoxib niet worden uitgesloten: nefrotoxiciteit waaronder interstitiële nefritis en nefrotisch

syndroom; hepatotoxiciteit waaronder leverfalen en geelzucht; cutaneomucosale bijwerkingen en ernstige huidreacties (zie rubriek 4.4).

#### **4.9 Overdosering**

Tijdens het klinisch onderzoek zijn geen overdoseringen met etoricoxib gemeld.

In klinische studies leiden toediening van eenmalige doses etoricoxib tot 500 mg en meermalige doses tot 150 mg/dag gedurende 21 dagen niet tot significante toxiciteit.

In geval van een overdosis neemt men de gebruikelijke ondersteunende maatregelen, bijvoorbeeld niet-geabsorbeerd materiaal uit het spijsverteringskanaal verwijderen, de patiënt onder controle houden, en ondersteunende therapie instellen waar dat nodig is.

Etoricoxib kan niet door hemodialyse gedialyseerd worden; het is onbekend of etoricoxib door peritoneale dialyse dialyseerbaar is.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

*Farmacotherapeutische groep: anti-inflammatoire en antireumatische producten, niet-steroiden, coxibs*

ATC-code: M01 AH05

Binnen het klinisch doseringsgebied is etoricoxib een orale, selectieve cyclo-oxygenase-2 (COX-2)-remmer.

In de klinische farmacologische studies gaf <FANTASIENAAM> in doses tot 150 mg per dag een dosisafhankelijke remming van COX-2 zonder remming van COX-1. Etoricoxib gaf geen remming van de prostaglandinesynthese in de maag en had geen effect op de functie van de bloedplaatjes.

Cyclo-oxygenase is verantwoordelijk voor de aanmaak van prostaglandinen. Er zijn twee isovormen geïdentificeerd, COX-1 en COX-2. COX-2 is de isovorm van het enzym waarvan gebleken is dat het door pro-inflammatoire stimuli wordt geïnduceerd en dat naar men veronderstelt primair verantwoordelijk is voor de synthese van prostanoiden mediators voor pijn, inflammatie en koorts. COX-2 speelt ook een rol bij de ovulatie, implantatie en sluiting van de ductus Botalli, regulering van de nierfunctie, functies binnen het centraal zenuwstelsel (koortsinductie, pijnwaarneming, cognitieve functie). Het speelt mogelijk ook een rol bij de genezing van ulcera. COX-2 is bij de mens in weefsel rondom maagzweren aangetoond, maar de relevantie daarvan voor de genezing van ulcera is niet vastgesteld.

Ongeveer 3100 patiënten zijn 12 weken of langer met etoricoxib  $\geq 60$  mg/dag behandeld. Er was geen waarneembaar verschil in de frequentie van ernstige trombotische cardiovasculaire events tussen patiënten die etoricoxib  $\geq 60$  mg, placebo of andere NSAIDs dan naproxen kregen. Echter de frequentie van deze events was hoger bij patiënten die etoricoxib kregen in vergelijking met die patiënten die naproxen 500 mg tweemaal daags kregen. Het verschil in plaatjesremmende activiteit tussen sommige COX-1-remmende NSAIDs en COX-2-selectieve remmers kan bij patiënten met een risico op thrombo-embolische voorvallen van klinisch belang zijn. COX-2-remmers verminderen de vorming van systemisch (en daarom mogelijk endotheliaal) prostacycline zonder het tromboxaan in de bloedplaatjes te beïnvloeden. De klinische relevantie van deze waarnemingen is niet vastgesteld.

Bij patiënten met artrose gaf etoricoxib 60 mg eenmaal daags een significante verbetering van de pijn en de beoordeling door de patiënt van de ziekte-toestand. Deze gunstige effecten werden al op de tweede behandeldag waargenomen en hielden gedurende 52 weken aan.

Bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) gaf etoricoxib 90 mg eenmaal daags een significante verbetering van de pijn, ontsteking en mobiliteit. Deze gunstige effecten hielden gedurende de behandelperiode van 12 weken aan.

Bij patiënten die aanvallen van acute jichtartritis hadden, gaf etoricoxib 120 mg eenmaal daags gedurende een behandelingsperiode van acht dagen een vermindering van matige of extreme gewrichtspijn en ontsteking, vergelijkbaar met indometacine 50 mg driemaal daags. Al vier uur na instelling van de behandeling werd verlichting van de pijn waargenomen.

In onderzoeken die specifiek waren opgezet om de snelheid van inwerkingtreding van etoricoxib te meten, trad de werking al 24 minuten na toediening in.

In twee 12-weekse dubbelblinde endoscopiestudies was de cumulatieve incidentie van gastroduodenale ulceratie bij patiënten die met etoricoxib 120 mg eenmaaldaags werden behandeld significant lager dan bij patiënten die werden behandeld met hetzij naproxen 500 mg tweemaal daags of ibuprofen 800 mg driemaal daags. Etoricoxib had een hogere incidentie van ulceratie dan placebo.

In een vooraf gespecificeerde, gecombineerde analyse van acht klinische studies met ongeveer 4000 patiënten met artrose, RA of chronische lagerugpijn werd gekeken naar de incidentie van de volgende eindpunten: 1) stopzetting wegens bovenste-GI-symptomen; 2) stopzetting wegens een willekeurige GI-bijwerking; 3) nieuw gebruik van gastroprotectieve middelen; 4) nieuw gebruik van willekeurige GI-medicatie. Er was een risicoreductie van ongeveer 50% voor deze eindpunten bij de met etoricoxib (60, 90 of 120 mg eenmaal daags) behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die werden behandeld met naproxen 500 mg tweemaal daags of diclofenac 50 mg driemaal daags. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen etoricoxib en placebo.

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

### *Absorptie*

Oraal toegediend etoricoxib wordt goed geabsorbeerd. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 100%. Na toediening van 120 mg eenmaal daags tot de steady state werd bereikt, bleek de piekplasmaconcentratie (geometrisch gemiddelde  $C_{\max} = 3,6 \mu\text{g/ml}$ ) ongeveer één uur ( $T_{\max}$ ) na toediening aan nuchtere volwassenen bereikt te worden. De geometrisch gemiddelde area under the curve ( $\text{AUC}_{0-24\text{uur}}$ ) was  $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$ . De farmacokinetiek van etoricoxib is over het klinisch doseringsbereik lineair.

Toediening van voedsel (een vetrijke maaltijd) had geen effect op de mate van absorptie van etoricoxib na toediening van een dosis van 120 mg. De absorptiesnelheid werd wel beïnvloed, wat leidde tot een verlaging van de  $C_{\max}$  van 36% en een verhoging van de  $T_{\max}$  van 2 uur. Deze gegevens worden niet klinische belangrijk geacht. In het klinisch onderzoek werd bij de inname van etoricoxib geen rekening gehouden met voedsel.

### *Distributie*

Etoricoxib wordt in concentraties van 0,05 tot  $5 \mu\text{g/ml}$  voor ongeveer 92% aan de menselijke plasma-eiwitten gebonden. Het verdelingsvolume bij steady state ( $V_{\text{dss}}$ ) is bij mensen ongeveer 120 l.

Etoricoxib passeert bij ratten en konijnen de placenta en bij ratten de bloed-hersenbarrière.

### *Metabolisme*

Etoricoxib wordt bijna volledig gemetaboliseerd waarbij <1% van de dosis in de urine als onveranderd geneesmiddel wordt teruggevonden. De belangrijkste metabole route, namelijk de omzetting in het 6-hydroxymethyl derivaat, wordt gekataliseerd door CYP-enzymen. CYP3A4 lijkt bij te dragen tot het metabolisme van etoricoxib *in vivo*. Uit *in-vitro*-onderzoek blijkt dat CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 en CYP2C19 ook de belangrijkste metabole pathway kunnen katalyseren, maar de kwantitatieve rol ervan *in vivo* is niet onderzocht.

Er zijn bij de mens 5 metabolieten geïdentificeerd. De belangrijkste metaboliet is 6-carboxylzuurderivaat dat gevormd wordt door verdere oxidatie van de 6-hydroxymethyl-derivaat. Deze belangrijkste metabolieten vertoonden geen meetbare activiteit of waren slechts zwak actief als COX-2-remmers. Geen van deze metabolieten remde COX-1.

#### *Eliminatie*

Na toediening van één gelabelde intraveneuze dosis 25 mg etoricoxib aan gezonde vrijwilligers werd 70% van de radioactiviteit in de urine teruggevonden en 20% in de feces, meestal als metabolieten. Minder dan 2% werd als onveranderd geneesmiddel teruggevonden.

De eliminatie van etoricoxib vindt bijna uitsluitend door metabolisme plaats gevolgd door uitscheiding via de nieren. Na eenmaaldaagse toediening van 120 mg etoricoxib wordt de steady state binnen 7 dagen bereikt, met een accumulatie-ratio van ongeveer 2, wat overeenkomt met een halfwaardetijd van ongeveer 22 uur.

De plasmaklaring wordt na een intraveneuze dosis van 25 mg geschat op 50 ml/min.

#### *Kenmerken bij patiënten*

*Ouderen:* De farmacokinetiek bij ouderen (65 jaar en ouder) komt overeen met die bij jongeren.

*Geslacht:* De farmacokinetiek van etoricoxib is bij mannen en vrouwen vergelijkbaar.

*Leverinsufficiëntie:* Patiënten met lichte leverdysfunctie (Child-Pugh-score 5-6) die eenmaal daags een dosis van 60 mg etoricoxib kregen, hadden een ongeveer 16% hogere gemiddelde AUC dan gezonde personen die dezelfde dosis kregen. Patiënten met matige leverdysfunctie (Child-Pugh-score 7-9) die **om de dag** 60 mg etoricoxib kregen, hadden een gemiddelde AUC die overeenkwam met gezonde personen die 60 mg per dag kregen. Er zijn geen klinische of farmacokinetische gegevens bij patiënten met ernstige leverdysfunctie (Child-Pugh-score  $\geq 10$ ) (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

*Nierinsufficiëntie:* de farmacokinetiek van een eenmalige dosis 120 mg etoricoxib bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiënte en patiënten met een nierziekte in het eindstadium die hemodialyse ondergaan, was niet belangrijk anders dan die bij gezonde personen. Hemodialyse droeg nauwelijks bij tot de eliminatie (dialyseklaring ongeveer 50 ml/min) (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

*Kinderen:* De farmacokinetiek van etoricoxib bij kinderen (<12 jaar) is niet onderzocht.

In een farmacokinetisch onderzoek (n=16) bij adolescenten (leeftijd 12-17 jaar) kwam de farmacokinetiek bij adolescenten die 40 tot 60 kilo wegen en die etoricoxib 60 mg eenmaaldaags kregen en adolescenten  $\geq 60$  kilo die etoricoxib 90 mg eenmaaldaags kregen overeen met de farmacokinetiek bij volwassenen die etoricoxib 90 mg eenmaaldaags kregen. De veiligheid en werkzaamheid van etoricoxib bij kinderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2 *Gebruik bij kinderen*).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

In het preklinisch onderzoek bleek etoricoxib niet genotoxisch te zijn. Etoricoxib was bij muizen niet carcinogeen. Ratten kregen adenomen aan levercellen en de folliculaire cellen van de schildklier bij > 2 maal de dagelijkse dosis bij mensen [90 mg] op basis van systemische blootstelling als dit ongeveer twee jaar dagelijks werd toegediend. Tumoren van deze soort zijn een speciesspecifieke consequentie van hepatische CYP-enzym inductie bij de rat. Met etoricoxib is geen inductie van hepatisch CYP3A-enzymen bij mensen waargenomen.

Bij de rat nam de gastro-intestinale toxiciteit van etoricoxib met de dosis en blootstellingsduur toe. In de 14-weekse toxiciteitsstudie veroorzaakte etoricoxib gastro-intestinale ulcera bij concentraties die hoger waren dan die welke bij de mens bij therapeutische doses optreden. In de toxiciteitsstudies van 53 en 106 weken werden gastro-intestinale ulcera ook gezien bij concentraties die vergelijkbaar waren met die bij de mens bij therapeutische doses. Bij honden werden bij hoge concentraties renale en gastro-intestinale afwijkingen gezien.

Etoricoxib was in onderzoek naar toxische effecten op de voortplanting bij ratten niet teratogeen bij 15 mg/kg/dag (dit vertegenwoordigt ongeveer 1,5 maal de dagelijkse dosis bij mensen [90 mg] op basis van systemische blootstelling). Bij konijnen werden geen met de behandeling samenhangende externe of skeletale foetale misvormingen gezien. Bij met etoricoxib behandelde konijnen werd een niet-dosisafhankelijke lage incidentie van cardiovasculaire misvormingen gezien. Een verband met de behandeling staat niet vast. Bij ratten en konijnen werden er geen effecten op de embryo of de foetus gezien bij een systemische blootstelling die even hoog of lager was dan die bij de dagelijkse dosis bij mensen (90 mg). Bij een blootstelling die even hoog of hoger was dan 1,5 maal de blootstelling bij mensen werd echter een verminderde embryonale/foetale overleving gezien (zie rubrieken 4.3 en 4.6).

Etoricoxib wordt bij zogende ratten in de melk uitgescheiden in concentraties die ongeveer twee keer zo hoog zijn als in het plasma. Er was een afname in het lichaamsgewicht van nakomelingen die tijdens de lactatie werden blootgesteld aan melk van met etoricoxib behandelde moederdieren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Kern: Calciumwaterstoffosfaat (watervrij), natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat, microkristallijn cellulose.

Tabletomhulling: Carnaubawas, lactosemonohydraat, hypromellose, titaandioxide (E171), glyceroltriacetaat. De 60-mg en 120-mg-tablet bevatten ook indigokarmijn (E132) en geel ijzeroxide (E172).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Flesjes: Verpakking goed gesloten houden.

Blisters: In de oorspronkelijke verpakking bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/aluminium blisters in verpakkingen die 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 of 100 tabletten bevatten.

Aluminium/aluminium blisters (EAV) die 50 of 100 tabletten bevatten.

Witte, ronde HDPE flesjes met een witte, polypropyleen sluiting, die 30 of 90 tabletten bevatten.

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6 Instructies voor gebruik/- en verwerking**

Niet van toepassing.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Lokaal in te vullen

**8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Lokaal in te vullen

**9 DATUM VAN DE EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Maand Dag, Jaar

**10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Maand Dag, Jaar