

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTE VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGERS / HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH Donau - City - Straße 6 A-1220 Wien Austria	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
België	Merck Sharp and Dohme Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Brussels Belgium	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Tsjechië	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL - 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Cyprus	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, NL - 2031 BN Haarlem, The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39, NL 2031 BN, Haarlem, Postbox 581 The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estonia	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O Box 581 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
Frankrijk	Merck Sharp Dohme Chibret 3 avenue Hoche 75114 Paris Cedex 8 France	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 D-85540 Haar Germany	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Griekenland	VIANEX S.A. Tatoiou Street, Nea Erythrea 14671 Greece	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Hongarije	Merck Sharp & Dohme Magyarország Kft. Alkotás utca 501123 Budapest Hungary	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme - Regulatory Affairs Iceland, Smedeland 8 DK-2600 Glostrup Danmark	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Ierland	Merck Sharp and Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9B4 United Kingdom	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Italië	Merck Sharp & Dohme S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 00191 Roma Italy	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tabletten	oraal gebruik

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
Letland	SIA Merck Sharp & Dohme Latvija, Skanstes 13 Riga, LV-1013 Latvia	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Litouwen	UAB, Merck Sharp & Dohme“ Lenktoji str. 27/ Kestucio str. 59 LT-08124 Vilnius Lithuania	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme Chaussee de Waterloo 1135 B - 1180 Bruxelles Belgium	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Malta	Merck, Sharp & Dohme Ltd Hertfordshire Road Hoddesdon Hertsfordshire EN11 9BU United Kindgdom	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme B.V. Waanderweg 39 NL- 2031 BN Haarlem Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 NL - 2031 BN Haarlem Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Polen	MSD Polska Sp. z o.o. ul. Chłodna 51 00-867 Warsaw Poland	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik

Lidstaat	Houder van de vergunning voor het in de handel brengen	Fantasiennaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda. PRT Quinta da Fonte – Edificio Vasco da Gama, 19 - Porto Salvo Paço d' Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Slowakije	Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 P.O. Box 581 2031 BN Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Slovenië	Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o. Šmartinska 140 1000 Ljubljana Slovenia	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Spanje	Merck Sharp & Dohme de España, S.A., Josefa Valcárcel, 38 28027 Madrid Spain	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme BV PO Box 581 NL-2003 PC Haarlem The Netherlands	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharpe & Dohme Limited, Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU United Kingdom	Arcoxia	90 mg	filmomhulde tabletten	oraal gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITER, OPGESTELD
DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

Inleiding

Etoricoxib is een selectieve remmer van COX-2 (cyclo-oxygenase-2) die is geïndiceerd voor de symptomatische verlichting van artrose (30-60 mg eenmaal daags), reumatoïde artritis (90 mg eenmaal daags) en de pijn en tekenen van ontsteking die samenhangen met acute jichtige artritis (120 mg eenmaal daags).

Etoricoxib maakte deel uit van eerdere CHMP-verwijzingen over de veiligheid van selectieve COX-2-remmers, die werden afgerond in 2004 en 2005. Beide verwijzingsprocedures hadden betrekking op de veiligheid van COX-2-remmers, waaronder etoricoxib, met bijzondere aandacht voor de gastro-intestinale en de cardiovasculaire veiligheid. Deze gaven aanleiding tot herzieningen van de productinformatie, te weten de toevoeging van waarschuwingen inzake klasse-effecten met betrekking tot het risico van cardiovasculaire trombotische en gastro-intestinale reacties, en ernstige huidreacties bij gebruik van selectieve COX-2-remmers. Naast waarschuwingen inzake klasse-effecten en contra-indicaties, die werden toegevoegd voor alle selectieve COX-2-remmers, werd specifiek voor etoricoxib een contra-indicatie opgenomen voor patiënten met hypertensie bij wie de bloeddruk onvoldoende is gereguleerd, omdat er aanwijzingen zijn voor hogere percentages cardiorenale gebeurtenissen dan met andere COX-2-remmers.

In maart 2006 dienden de houders van de vergunning voor het in de handel brengen van Arcoxia (etoricoxib) een aanvraag in om de goedgekeurde indicatie uit te breiden met behandeling van spondylitis ankylopoetica, met een aanbevolen dagdosis van 90 mg. Tijdens de beoordeling van de procedure werden er zorgen geuit over de veiligheid op lange termijn van etoricoxib 90 mg bij patiënten met spondylitis ankylopoetica. Vanwege een mogelijk verhoogd cardiovasculair risico in samenhang met het gebruik van de 90 mg-dosis etoricoxib, was Frankrijk van oordeel dat een beoordeling van het baten-risicoprofiel van Arcoxia noodzakelijk was. Het stelde het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) op 19 september 2007 hiervan in kennis en op 20 september 2007 werd een verwijzing in gang gezet krachtens artikel 6, lid 12, van Verordening (EG) Nr. 1084/2003 van de Commissie.

Het CHMP bestudeerde de door de vergunninghouders overgelegde gegevens, die afkomstig waren van klinische onderzoeken, onderzoeken naar geneesmiddelgebruik en spontane meldingen van bijwerkingen. Het CHMP beoordeelde gegevens over de werkzaamheid en veiligheid bij spondylitis ankylopoetica en daarnaast in de populatie met reumatoïde artritis, waarvoor dezelfde dosis voor behandeling is goedgekeurd.

Het CHMP concludeerde op 26 juni 2008 dat de gegevens weliswaar het bekende, betrekkelijk ongunstige renovasculaire veiligheidsprofiel van etoricoxib bevestigen (hypertensie, oedeem en congestief hartfalen), maar ook een vergelijkbaar cardiovasculair trombotisch risico als diclofenac, evenals een zeker voordeel wat betreft de veiligheid voor het bovenste deel van het maag-darmkanaal ten opzichte van naproxen en diclofenac (zij het geen bijzonder voordeel wat betreft de veiligheid voor het onderste deel van het maag-darmkanaal). Er zijn weinig directe vergelijkende veiligheidsgegevens voor afzonderlijke NSAID's behalve diclofenac en naproxen. Daardoor is het lastig de risico's van etoricoxib te bepalen in vergelijking met die van ibuprofen, ketoprofen of andere, minder vaak gebruikte NSAID's.

Uit gegevens over geneesmiddelgebruik bleek dat bij sommige patiënten met hoge bloeddruk toch behandeling met etoricoxib werd ingesteld. Daarom adviseert het CHMP de contra-indicatie bij patiënten met hoge bloeddruk aan te scherpen en waarschuwt het artsen dat de bloeddruk moet worden gecontroleerd, met name in de twee weken na instelling van de behandeling. Artsen moesten aan deze maatregelen worden herinnerd door middel van een rondschrijven (direct healthcare professional communication, DHCP).

Gegevens van klinische onderzoeken toonden een klinisch belangrijk behandelingseffect aan van 90 mg etoricoxib eenmaal daags voor de indicatie spondylitis ankylopoetica. Er zijn echter gegevens

die erop duiden dat ook lagere doses effect zouden kunnen hebben. Het CHMP adviseert dan ook om aan de hand van ‘dose-finding’-onderzoeken vast te stellen of behandeling met 60 mg eenmaal daags voor sommige patiënten toereikend zou zijn.

Op grond van de beoordeling van de beschikbare gegevens, is het CHMP van oordeel dat de voordelen van etoricoxib opwegen tegen de risico's bij de behandeling van spondylitis ankylopoetica.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITER

- Het CHMP bestudeerde de verwijzing voor Arcoxia en aanverwante namen krachtens artikel 6, lid 12, van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie.

Overwegende dat

- het CHMP, in het licht van de beschikbare gegevens, van oordeel was dat de baten-risicoverhouding voor Arcoxia (etoricoxib) 90 mg voor de indicatie spondylitis ankylopoetica positief is, al heeft er een herziening plaatsgevonden van de rubrieken contra-indicaties en waarschuwingen van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter ten aanzien van cardiorenale veiligheid,

adviseert het CHMP goedkeuring van de wijziging van de vergunningen voor het in de handel brengen waarvoor de samenvattingen van de productkenmerken, etikettering en bijsluiters zijn weergegeven in bijlage III en onder de voorwaarden zoals beschreven in bijlage IV.

BIJLAGE III
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<ARCOXIA (zie Bijlage I)> 30 mg filmomhulde tabletten
<ARCOXIA (zie Bijlage I)> 60 mg filmomhulde tabletten
<ARCOXIA (zie Bijlage I)> 90 mg filmomhulde tabletten
<ARCOXIA (zie Bijlage I)> 120 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage 1 – nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 30, 60, 90 of 120 mg etoricoxib.

Hulpstoffen:

30 mg: 1,4 mg lactose

60 mg: 2,8 mg lactose

90 mg: 4,2 mg lactose

120 mg: 5,6 mg lactose

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

30 mg tabletten: blauwgroene, appelvormige, dubbelbolle tabletten <met de ingeslagen code ‘101’ aan de ene zijde en ‘ACX 30’ aan de andere zijde>.

60 mg tabletten: donkergroene, appelvormige, dubbelbolle tabletten <met de ingeslagen code ‘200’ aan de ene zijde en ‘ARCOXIA 60’ aan de andere zijde>.

90 mg tabletten: witte, appelvormige, dubbelbolle tabletten <met de ingeslagen code ‘202’ aan de ene zijde en ‘ARCOXIA 90’ aan de andere zijde>.

120 mg tabletten: vaalgroene, appelvormige, dubbelbolle tabletten <met de ingeslagen code ‘204’ aan de ene zijde en ‘ARCOXIA 120’ aan de andere zijde>.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

De beslissing om een selectieve COX-2-remmer voor te schrijven dient gebaseerd te zijn op een beoordeling van het totale risico van de individuele patiënt (zie rubrieken 4.3, 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Aangezien de cardiovasculaire risico's van etoricoxib kunnen toenemen met de dosis en duur van de blootstelling, dient de kortst mogelijke behandelingsduur en de laagste effectieve dagdosis toegepast te worden. De behoefte van de patiënt aan symptomatische pijnverlichting en zijn respons op de behandeling dienen periodiek geherevalueerd te worden, in het bijzonder bij patiënten met artrose (zie rubrieken 4.3, 4.4, 4.8 en 5.1).

Artrose

De aanbevolen dosis is 30 mg eenmaal daags. Bij sommige patiënten bij wie de symptomen onvoldoende worden verlicht, kan een dosisverhoging naar 60 mg eenmaal daags de werkzaamheid verhogen. Als het therapeutisch effect niet verbetert, moeten andere therapeutische opties worden overwogen.

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.

Ankyloserende spondylitis

De aanbevolen dosis is 90 mg eenmaal daags.

Hogere doses dan die welke voor de desbetreffende indicaties worden aanbevolen, hebben geen aantoonbare additionele werkzaamheid of zijn niet onderzocht. Daarom mag:

de dosis bij artrose niet hoger zijn dan 60 mg per dag

de dosis bij reumatoïde artritis en ankyloserende spondylitis niet hoger zijn dan 90 mg per dag

de dosis bij acute jicht niet hoger zijn dan 120 mg per dag, met maximaal 8 dagen behandeling.

Ouderen

Voor oudere patiënten hoeft de dosis niet te worden aangepast. Net als met andere geneesmiddelen, moet wel voorzichtigheid worden betracht bij ouderen (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte leverdysfunctie (Child-Pugh-score 5-6) mag, ongeacht de indicatie, de dosering van 60 mg eenmaal daags niet worden overschreden. Bij patiënten met matige leverdysfunctie (Child-Pugh-score 7-9) mag, ongeacht de indicatie, de dosering van 60 mg **om de andere dag** niet worden overschreden; toediening van 30 mg eenmaal daags kan ook worden overwogen.

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 rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met een creatinineklaring ≥ 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 bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar (zie rubriek 4.3).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één 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 NSAID's, waaronder COX-2 (cyclo-oxygenase-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 < 30 ml/min.

Kinderen en adolescenten beneden 16 jaar.

Inflammatoire darmziekte.

Congestief hartfalen (NYHA II-IV).

Patiënten met hypertensie bij wie de bloeddruk boven de 140/90 mmHg blijft en niet onder controle is.

Aangetoonde ischemische hartziekte, perifeer arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculaire ziekte.

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 maag-darmkanaal 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 NSAID's 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.

Het risico op gastro-intestinale bijwerkingen (gastro-intestinale ulceratie of andere gastro-intestinale complicaties) neemt verder toe als etoricoxib gelijktijdig wordt gebruikt met acetylsalicylzuur (zelfs bij lage doses). In langdurig klinisch onderzoek is tussen selectieve COX-2-remmers + acetylsalicylzuur versus NSAID's + acetylsalicylzuur geen significant verschil in gastro-intestinale veiligheid aangetoond (zie rubriek 5.1).

Cardiovasculaire effecten

De resultaten van klinische studies suggereren dat gebruik van geneesmiddelen uit de klasse van de selectieve COX-2-remmers gepaard kan gaan met een risico op trombotische voorvallen (in het bijzonder myocardinfarct (MI) en beroerte) ten opzichte van placebo en sommige NSAID's. Aangezien de cardiovasculaire risico's van etoricoxib kunnen toenemen met de dosis en duur van de blootstelling, dient de kortst mogelijke behandelingsduur en de laagste effectieve dagdosis toegepast te worden. De behoefte van de patiënt aan symptomatische pijnverlichting en zijn respons op de behandeling dienen periodiek geherevalueerd te worden, in het bijzonder bij patiënten met artrose (zie rubrieken 4.2, 4.3, 4.8 en 5.1).

Patiënten met belangrijke risicofactoren voor cardiovasculaire voorvallen (bijv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken) dienen slechts na zorgvuldige overweging te worden behandeld met etoricoxib (zie rubriek 5.1).

Gezien het ontbreken van een plaatjesremmend effect, zijn COX-2-selectieve remmers geen substituuat voor acetylsalicylzuur ter profylaxe van trombo-embolische cardiovasculaire ziekten. Daarom dienen behandelingen met aggregatieremmers niet gestopt te worden (zie rubrieken hierboven, 4.5 en 5.1).

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. Alle niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), waaronder etoricoxib, kunnen gepaard gaan met nieuw of recidiverend congestief hartfalen. Voor informatie over een dosisafhankelijke reactie voor etoricoxib zie rubriek 5.1. 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.

Etoricoxib gaat mogelijk gepaard met frequentere en sterkere hypertensie dan sommige andere NSAID's en selectieve COX-2-remmers, vooral bij hoge doses. Daarom moet vóór behandeling met etoricoxib de hypertensie onder controle zijn (zie rubriek 4.3) en moet tijdens behandeling met etoricoxib speciale aandacht worden gegeven aan controle van de bloeddruk. Bloeddrukcontroles moeten binnen twee weken na instelling van de behandeling en periodiek daarna plaatsvinden. Als de bloeddruk aanzienlijk stijgt, moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Hepatische effecten

Bij ongeveer 1 % van de patiënten in klinisch onderzoek die tot één jaar met etoricoxib 30, 60 en 90 mg eenmaal daags zijn behandeld, zijn verhogingen van het alanineaminotransferase (ALT) en/of aspartaataminotransferase (AST) (ongeveer driemaal of meer de bovenste waarde van 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 (driemaal de bovenste waarde van het normale bereik), moet etoricoxib worden stopgezet.

Algemeen

Als tijdens de behandeling bij patiënten de functie van één van de bovengenoemde orgaansystemen achteruitgaat, dienen passende maatregelen genomen te worden en dient stopzetting van de behandeling met etoricoxib te worden overwogen. 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 rehydrateren alvorens behandeling met etoricoxib in te stellen.

Via post-marketing surveillance werden ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, waaronder exfoliatieve dermatitis, syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse zeer zelden

gerapporteerd in verband met het gebruik van NSAID's en enkele selectieve COX-2-remmers (zie rubriek 4.8). Patiënten lijken het grootste risico op deze reacties te lopen aan het begin van de behandeling, waarbij de eerste symptomen van de reactie in de meeste gevallen in de eerste maand van de behandeling optraden. Ernstige overgevoeligheidsreacties (zoals anafylaxie en angio-oedeem) zijn gemeld bij patiënten die etoricoxib toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Gebruik van sommige selectieve COX-2-remmers is bij patiënten met een voorgeschiedenis van geneesmiddelenallergie gepaard gegaan met een verhoogd risico op huidreacties. De behandeling met etoricoxib dient stopgezet te worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, mucosalaesies of enig ander teken 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 <ARCOXIA> 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 uitgedrukt in International Normalised Ratio (INR). Daarom moet bij instelling van etoricoxib bij patiënten die met orale anticoagulantia worden behandeld de protrombinetijd uitgedrukt in 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, ACE-remmers en angiotensine-II-antagonisten: NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere antihypertensiva verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bijv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan gelijktijdige toediening van een ACE-remmer of angiotensine-II-antagonist en middelen die cyclo-oxygenase remmen leiden tot een verdere achteruitgang van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, die meestal reversibel is. Bij patiënten die etoricoxib gebruiken en die gelijktijdig met een ACE-remmer of angiotensine-II-antagonist worden behandeld, moet men rekening houden met deze interacties. Daarom moet de combinatie met terughoudendheid worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en controle van de nierfunctie na instelling van de gelijktijdige therapie, en periodiek daarna, moet worden overwogen.

Acetylsalicylzuur: in een onderzoek bij gezonde proefpersonen had etoricoxib 120 mg eenmaal daags 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 NSAID's wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 5.1 en 4.4).

Ciclosporine en tacrolimus: hoewel deze interactie met etoricoxib niet bestudeerd is, kan gelijktijdige toediening van ciclosporine of tacrolimus met elke NSAID het nefrotoxisch effect van ciclosporine 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: NSAID's verlagen de renale excretie 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, noch op de renale klaring 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: etoricoxib 60 mg, gedurende 21 dagen gelijktijdig toegediend met een oraal anticonceptivum dat 35 microgram ethinylestradiol (EE) en 0,5 tot 1 mg norethindron bevat, verhoogde de AUC_{0-24hr} van EE in steady state met 37 %. Etoricoxib 120 mg, toegediend met hetzelfde orale anticonceptivum, gelijktijdig of met een interval van 12 uur, verhoogde de AUC_{0-24hr} in steady state van EE met 50 tot 60 %. Deze verhoging van de concentratie EE moet in aanmerking 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 (bijv. veneuze trombo-embolische events bij vrouwen met risico).

Hormoonsubstitutie: toediening van etoricoxib 120 mg met hormoonsubstitutie bestaande uit geconjugeerde oestrogenen (0,625 mg PREMARIN™) gedurende 28 dagen, verhoogde de gemiddelde AUC_{0-24hr} in steady state van ongeconjugeerd oestron (41 %), equiline (76 %) en 17- β -estradiol (22 %). Het effect van de aanbevolen chronische doses etoricoxib (30, 60 en 90 mg) is niet onderzocht. De effecten van etoricoxib 120 mg op de blootstelling (AUC_{0-24hr}) aan deze oestrogene componenten van PREMARIN waren minder dan de helft van die welke werden waargenomen als PREMARIN alleen werd toegediend en de dosis werd verhoogd van 0,625 naar 1,25 mg. De klinische significantie van deze verhogingen is onbekend, en hogere doses PREMARIN zijn niet in combinatie met etoricoxib onderzocht. Deze hogere concentratie oestrogenen moet in aanmerking worden genomen bij de keuze van postmenopauzale hormoontherapie bij gebruik met etoricoxib, omdat de toegenomen blootstelling aan oestrogenen het risico op bijwerkingen geassocieerd met hormoonsubstitutie kan verhogen.

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

Digoxine: etoricoxib 120 mg eenmaal daags 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 de mens, met name SULT1E1, 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 (bijv. 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 zouden kunnen 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

Zwangerschap

Zoals geldt voor elk geneesmiddel 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 klinische 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 ineffectieve 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.

Borstvoeding

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 7.152 mensen, waaronder 4614 patiënten met artrose, RA, chronische lagerugpijn of ankyloserende spondylitis (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 eenmaal daags 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 lagerugpijn.

In een programma over cardiovasculaire veiligheid met gepoolde gegevens van drie met actieve comparator gecontroleerde onderzoeken, werden 17.412 patiënten met artrose of RA behandeld met etoricoxib (60 mg of 90 mg) voor een gemiddelde tijdsduur van ongeveer 18 maanden. De veiligheidsgegevens en de details van dit programma worden vermeld in rubriek 5.1.

De volgende bijwerkingen, gemeld met een incidentie die hoger was dan voor placebo zijn in klinisch onderzoek gemeld bij patiënten met artrose, RA, chronische lagerugpijn of ankyloserende spondylitis die tot 12 weken lang met etoricoxib 30 mg, 60 mg of 90 mg zijn behandeld of in de studies van het MEDAL programma of sinds de introductie van het product op de markt:

[Zeer vaak ($\geq 1/10$) Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) Soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$) Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$) Zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)]

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Soms: gastro-enteritis, infectie van de bovenste luchtwegen, urineweginfectie

Immuunsysteemaandoeningen:

Zeer zelden: overgevoeligheidsreacties, waaronder angio-oedeem, anafylactische/anafylactoïde reacties, waaronder shock

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Vaak: oedeem/vochtretentie

Soms: meer of minder eetlust, gewichtstoename

Psychische stoornissen:

Soms: angst, depressie, verminderde scherpzinnigheid

Zeer zelden: verwarring, hallucinaties

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: duizeligheid, hoofdpijn
Soms: dysgeusie, slapeloosheid, paresthesie/hypo-esthesie, slaperigheid

Oogaandoeningen:

Soms: wazig zien, conjunctivitis

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Soms: tinnitus, vertigo

Hartaandoeningen:

Vaak: hartkloppingen

Soms: boezemfibrilleren, congestief hartfalen, niet-specifieke ECG-veranderingen, myocardinfarct*

Bloedvataandoeningen:

Vaak: hypertensie

Soms: opvliegers, cerebrovasculair accident*, TIA

Zeer zelden: hypertensieve crisis

Ademhalings-, borstkast- en mediastinumaandoeningen:

Soms: hoest, dyspnoe, epistaxis

Zeer zelden: bronchospasme

Maag-darmstelselaandoeningen:

Vaak: maag-darmstoornissen (zoals buikpijn, winderigheid, zuurbranden), diarree, dyspepsie, epigastrische pijn, misselijkheid

Soms: opgezette buik, zure reflux, gewijzigd patroon van darmperistaltiek, constipatie, droge mond, gastroduodenaal ulcus, prikkelbaredarmsyndroom, oesofagitis, zweertjes in de mond, braken, gastritis

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

Lever- en galaandoeningen:

Zeer zelden: hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: ecchymosis

Soms: faciaal oedeem, pruritus, uitslag

Zeer zelden: urticaria, syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:

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

* Gebaseerd op analyses van met placebo- en actieve stof gecontroleerde klinische langetermijnstudies is gebruik van selectieve COX-2-remmers gepaard gegaan met een verhoogd risico op ernstige trombotische arteriële voorvallen, inclusief myocardinfarct en beroerte. Uitgaande van de huidige gegevens is het onwaarschijnlijk dat de toename van het absolute risico voor dergelijke voorvallen meer is dan 1 % per jaar (soms).

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.

Zelden: verlaagd natriumgehalte in het bloed

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld in samenhang met het gebruik van NSAID's en kunnen voor etoricoxib niet worden uitgesloten: nefrotoxiciteit waaronder interstitiële nefritis en nefrotisch syndroom; hepatotoxiciteit waaronder leverfalen, geelzucht en pancreatitis.

4.9 Overdosering

In klinische studies leidden toediening van eenmalige doses etoricoxib tot 500 mg en meermalige doses tot 150 mg/dag gedurende 21 dagen niet tot significante toxiciteit. Er zijn meldingen bekend van acute overdoseringen van etoricoxib, hoewel in de meerderheid van de gevallen geen bijwerkingen werden gemeld. De bijwerkingen die het vaakst werden gemeld, kwamen overeen met het veiligheidsprofiel van etoricoxib (bijv. gastro-intestinale gebeurtenissen, cardiorenale gebeurtenissen).

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 categorie: anti-inflammatoire en antireumatische producten, niet-steroiden, coxibs, ATC Code: MO1 AH05

Werkingsmechanisme

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

In de klinische farmacologische studies gaf <ARCOXIA> 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 prostanoïde 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.

Werkzaamheid

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 dag van de behandeling waargenomen en hielden gedurende 52 weken aan. Onderzoeken met etoricoxib 30 mg eenmaal daags gedurende 12 weken lieten een betere werkzaamheid zien dan placebo (met gebruik van soortgelijke beoordelingen als in de bovenbeschreven studies). In een dosisbereikstudie liet 60 mg etoricoxib op alle drie de primaire eindpunten een significant sterkere verbetering zien dan 30 mg etoricoxib gedurende een 6 weken durende behandeling. De dosis 30 mg is niet onderzocht bij artrose van de handen.

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.

Bij patiënten met ankyloserende spondylitis gaf etoricoxib 90 mg 1 dd significante verbeteringen van de pijn, ontsteking, stijfheid en functie van de wervelkolom. Het klinisch gunstige effect van etoricoxib werd al op de tweede therapiedag na instelling van de behandeling waargenomen en hield gedurende de gehele behandelingsperiode van 52 weken aan.

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

Veiligheid

Multinationaal etoricoxib en diclofenac artritis langetermijnprogramma (MEDAL)

Het MEDAL-programma was een prospectief opgezet onderzoek naar cardiovasculaire (CV) veiligheidsresultaten met gepoolde gegevens van drie gerandomiseerde, dubbelblinde, met actieve comparator gecontroleerde onderzoeken, het MEDAL-onderzoek, EDGE II en EDGE.

Het MEDAL-onderzoek was een eindpuntgericht onderzoek naar cardiovasculaire resultaten bij 17.804 patiënten met artrose en 5.700 RA-patiënten, die dagelijks werden behandeld met 60 mg etoricoxib (artrose), 90 mg etoricoxib (artrose en RA) of 150 mg diclofenac dagelijks gedurende een gemiddelde periode van 20,3 maanden (maximaal 42,3 maanden, mediaan 21,3 maanden). In dit onderzoek werden alleen ernstige bijwerkingen en stopzettingen ten gevolge van bijwerkingen vastgelegd.

In de EDGE- en EDGE II-onderzoeken werd onderzocht hoe etoricoxib door het maag-darmstelsel werd verdragen in vergelijking met diclofenac. Aan het EDGE-onderzoek namen 7.111 artrosepatiënten deel, die werden behandeld met dagelijks 90 mg etoricoxib (1,5 keer de aanbevolen dosis voor artrose) of dagelijks 150 mg diclofenac gedurende een gemiddelde periode van 9,1 maanden (maximaal 16,6 maanden, mediaan 11,4 maanden). Aan het EDGE II-onderzoek namen 4.086 RA-patiënten deel, die werden behandeld met dagelijks 90 mg etoricoxib of 150 mg diclofenac gedurende een gemiddelde periode van 19,2 maanden (maximaal 33,1 maanden, mediaan 24 maanden).

In het gepoolde MEDAL-programma werden 34.701 patiënten met artrose of RA gemiddeld 17,9 maanden behandeld (maximaal 42,3 maanden, mediaan 16,3 maanden), waarbij ongeveer 12.800 patiënten langer dan 24 maanden werden behandeld. De deelnemende patiënten hadden bij baseline een breed scala aan risicofactoren op maag-darm- of cardiovasculair gebied. Patiënten die zes maanden voorafgaand aan het onderzoek een myocardinfarct, een coronaire bypassoperatie of een

percutane coronaire interventie hadden gehad, werden van deelname uitgesloten. Middelen ter bescherming van de maag en aspirine in lage doseringen waren toegestaan in het onderzoek.

Algehele veiligheid:

Tussen etoricoxib en diclofenac bestond geen significant verschil voor wat betreft het aantal trombotische cardiovasculaire events. Cardiorenale bijwerkingen werden vaker gezien bij etoricoxib dan bij diclofenac, en dit effect was dosisafhankelijk (zie de gespecificeerde resultaten hieronder). Aandoeningen van het maag-darmstelsel en leveraandoeningen als bijwerking kwamen significant vaker voor bij diclofenac dan bij etoricoxib. De incidentie van bijwerkingen in EDGE en EDGE II en van als ernstig beschouwde bijwerkingen of bijwerkingen die ertoe leidden dat deelname aan het MEDAL-onderzoek werd gestaakt, was hoger bij etoricoxib dan bij diclofenac.

Cardiovasculaire veiligheidsresultaten:

Het aantal bevestigde ernstige trombo-vasculaire ernstige bijwerkingen (bestaande uit cardiale, cerebrovasculaire en perifeer-vasculaire gebeurtenissen) was vergelijkbaar voor etoricoxib en diclofenac. De gegevens worden in de tabel hieronder samengevat. Er waren geen statistisch significante verschillen in de frequentie van trombotische gebeurtenissen tussen etoricoxib en diclofenac in alle geanalyseerde subgroepen, inclusief de patiëntcategorieën met een groot scala aan cardiovasculair risico bij baseline. Bij afzonderlijke beschouwing bleken de relatieve risico's voor bevestigde ernstige trombo-vasculaire bijwerkingen van 60 of 90 mg etoricoxib gelijk vergeleken met 150 mg diclofenac.

Tabel 1: Aantal bevestigde trombo-cv-gebeurtenissen (gepooled MEDAL-programma)			
	Etoricoxib (N=16.819) 25.836 patiënt- jaren	Diclofenac (N=16.483) 24.766 patiënt- jaren	Vergelijking tussen behandelingen
	Aantal[†] (95 % CI)	Aantal[†] (95 % CI)	Relatief risico (95 % CI)
Bevestigde ernstige trombo-cardiovasculaire bijwerkingen			
Per-protocol	1,24 (1,11; 1,38)	1,30 (1,17; 1,45)	0,95 (0,81; 1,11)
Intent-to-treat	1,25 (1,14; 1,36)	1,19 (1,08; 1,30)	1,05 (0,93; 1,19)
Bevestigde cardiale gebeurtenissen			
Per-protocol	0,71 (0,61; 0,82)	0,78 (0,68; 0,90)	0,90 (0,74; 1,10)
Intent-to-treat	0,69 (0,61; 0,78)	0,70 (0,62; 0,79)	0,99 (0,84; 1,17)
Bevestigde cerebrovasculaire gebeurtenissen			
Per-protocol	0,34 (0,28; 0,42)	0,32 (0,25; 0,40)	1,08 (0,80; 1,46)
Intent-to-treat	0,33 (0,28; 0,39)	0,29 (0,24; 0,35)	1,12 (0,87; 1,44)
Bevestigde perifere vasculaire gebeurtenissen			
Per-protocol	0,20 (0,15; 0,27)	0,22 (0,17; 0,29)	0,92 (0,63; 1,35)
Intent-to-treat	0,24 (0,20; 0,30)	0,23 (0,18; 0,28)	1,08 (0,81; 1,44)
[†] Gebeurtenissen per 100 patiëntjaren; CI=confidentie-interval N=totale aantal patiënten dat is opgenomen in de per-protocol-populatie Per-protocol: alle gebeurtenissen tijdens behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel of binnen 14 dagen na beëindiging daarvan (uitgesloten: patiënten die minder dan 75 % van het onderzoeksgeneesmiddel hebben ingenomen of meer dan 10 % van de tijd NSAID's hebben ingenomen die geen deel uitmaakten van het onderzoek). Intent-to-treat: alle bevestigde gebeurtenissen tot aan het einde van het onderzoek (inclusief patiënten die na stopzetting van het onderzoeksgeneesmiddel mogelijk zijn blootgesteld aan interventies die niet aan het onderzoek zijn gerelateerd). Totaal aantal gerandomiseerde patiënten: n = 17.412 op etoricoxib en 17.289 op diclofenac.			

CV-mortaliteit was, evenals algehele mortaliteit, gelijk voor de groepen die met etoricoxib en diclofenac werden behandeld.

Cardiorenale gebeurtenissen:

Ongeveer 50 % van de patiënten die deelnamen aan het MEDAL-onderzoek had bij baseline een verleden van hypertensie. In het onderzoek was de incidentie van stopzettingen wegens aan hypertensie gerelateerde bijwerkingen statistisch significant hoger voor etoricoxib dan voor diclofenac. De incidentie van bijwerkingen van congestief hartfalen (stopzettingen en ernstige bijwerkingen) was gelijk voor 60 mg etoricoxib vergeleken met 150 mg diclofenac, maar was hoger voor 90 mg etoricoxib vergeleken met 150 mg diclofenac (statistisch significant voor 90 mg etoricoxib vs. 150 mg diclofenac in de cohort artrose van het MEDAL-onderzoek). De incidentie van bevestigde bijwerkingen van congestief hartfalen (gebeurtenissen die ernstig waren en tot ziekenhuisopname of spoedeisende hulp leidden) was niet significant hoger voor etoricoxib dan voor diclofenac 150 mg, en het effect was dosisafhankelijk. De incidentie van stopzettingen wegens oedeem-gerelateerde bijwerkingen was hoger voor etoricoxib dan voor diclofenac 150 mg en dit effect was dosisafhankelijk (statistisch significant voor 90 mg etoricoxib, maar niet voor 60 mg etoricoxib).

De cardiorenale resultaten voor EDGE en EDGE II waren consistent met de resultaten die voor het MEDAL-onderzoek zijn beschreven.

In de afzonderlijke onderzoeken van het MEDAL-programma was het percentage patiënten dat de behandeling met etoricoxib (60 mg of 90 mg) staakte in iedere willekeurige behandelgroep tot 2,6 % voor hypertensie, tot 1,9 % voor oedeem en tot 1,1 % voor congestief hartfalen. Daarbij werd waargenomen dat de behandeling met 90 mg etoricoxib vaker werd gestaakt dan met 60 mg etoricoxib.

Resultaten gastro-intestinale tolerantie MEDAL-programma:

De behandeling met etoricoxib werd significant minder vaak stopgezet vanwege klinische gastro-intestinale bijwerkingen (bijv. dyspepsie, buikpijn, ulceraties) dan de behandeling met diclofenac, voor elk van de drie onderzoeksonderdelen van het MEDAL-programma. Het aantal stopzettingen wegens klinische GI-bijwerkingen per honderd patiëntjaren over de gehele onderzoeksperiode was als volgt: 3,23 voor etoricoxib en 4,96 voor diclofenac in het MEDAL-onderzoek; 9,12 voor etoricoxib en 12,28 voor diclofenac in het EDGE-onderzoek en 3,71 voor etoricoxib en 4,81 voor diclofenac in het EDGE II-onderzoek.

Resultaten gastro-intestinale veiligheid MEDAL-programma:

Bijwerkingen met betrekking tot het bovenste deel van het maag-darmkanaal werden gedefinieerd als perforaties, ulceraties en bloedingen. Het gedeelte van deze bijwerkingen dat als gecompliceerd beschouwd werd, bevatte perforaties, obstructies en gecompliceerde bloedingen; het gedeelte van deze bijwerkingen dat als ongecompliceerd beschouwd werd, bevatte ongecompliceerde bloedingen en ongecompliceerde ulceraties. Bij etoricoxib werd een significant lager aantal bijwerkingen met betrekking tot het bovenste deel van het maag-darmkanaal waargenomen vergeleken met diclofenac. Er was geen significant verschil tussen etoricoxib en diclofenac in het aantal gecompliceerde bijwerkingen. Voor de bijwerking bloedingen (gecompliceerd en ongecompliceerd gecombineerd), was er geen significant verschil tussen etoricoxib en diclofenac. Vergeleken met diclofenac bood etoricoxib geen statistisch significant voordeel wat betreft bijwerkingen met betrekking tot het bovenste deel van het maag-darmkanaal voor patiënten die tegelijk een lage dosering aspirine namen (ongeveer 33 % van de patiënten).

De aantallen per honderd patiëntjaren van bevestigde gecompliceerde en ongecompliceerde klinische bijwerkingen met betrekking tot het bovenste deel van het maag-darmkanaal (perforaties, ulceraties en bloedingen (PUB's)), waren 0,67 (95 % CI 0,57; 0,77) voor etoricoxib en 0,97 (95 % CI 0,85; 1,10) voor diclofenac, hetgeen een relatief risico van 0,69 (95 % CI 0,57; 0,83) oplevert.

Het aantal bevestigde bijwerkingen met betrekking tot het bovenste deel van het maag-darmkanaal bij oudere patiënten werd geëvalueerd en de grootste vermindering werd gezien bij patiënten ≥ 75 jaar

(1,35 [95 % CI 0,94; 1,87] vs. 2,78 [95 % CI 2,14; 3,56]) bijwerkingen per honderd patiëntjaren voor respectievelijk etoricoxib en diclofenac.

Het aantal bevestigde klinische bijwerkingen met betrekking tot het onderste deel van het maag-darmkanaal (perforatie van de dikke of dunne darm, obstructie of een bloeding (POB's)) was niet significant verschillend voor etoricoxib en diclofenac.

Resultaten hepatische veiligheid MEDAL-programma:

Etoricoxib ging gepaard met een statistisch significant lager aantal stopzettingen wegens hepatisch-gerelateerde bijwerkingen dan diclofenac. In het gepoolde MEDAL-programma stopten 0,3 % van de patiënten die etoricoxib en 2,7 % van de patiënten die diclofenac namen wegens hepatisch-gerelateerde bijwerkingen. Het aantal per honderd patiëntjaren was 0,22 voor patiënten die etoricoxib namen en 1,84 voor patiënten die diclofenac namen (p-waarde was <0,001 voor etoricoxib vs. diclofenac). De meeste bijwerkingen op hepatisch gebied in het MEDAL-programma waren echter niet ernstig.

Aanvullende trombo-cardiovasculaire veiligheidsgegevens

In klinisch onderzoek buiten de onderzoeken van het MEDAL-programma, zijn ongeveer 3.100 patiënten 12 weken of langer met etoricoxib \geq 60 mg/dag behandeld. Er was geen waarneembaar verschil in de frequentie van bevestigde ernstige trombotische cardiovasculaire events tussen patiënten die etoricoxib \geq 60 mg, placebo of andere NSAID's 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 NSAID's en COX-2-selectieve remmers kan bij patiënten met een risico op trombo-embolische voorvallen van klinisch belang zijn. COX-2-selectieve 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.

Aanvullende gastro-intestinale veiligheidsgegevens

In twee 12-weekse dubbelblinde endoscopiestudies was de cumulatieve incidentie van gastroduodenale ulceratie bij patiënten die met etoricoxib 120 mg eenmaal daags 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.

Nierfunctieonderzoek bij ouderen

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd parallelgroeponderzoek werden de effecten van 15 dagen behandeling met etoricoxib (90 mg), celecoxib (200 mg 2 dd), naproxen (500 mg 2 dd) en placebo op de natriumuitscheiding in de urine, bloeddruk en andere nierfunctieparameters beoordeeld bij personen van 60 tot 85 jaar oud die een natriumdiet van 200 mEq/dag volgden. Etoricoxib, celecoxib en naproxen hadden gedurende de twee weken behandeling vergelijkbare effecten op de natriumuitscheiding in de urine. Alle actieve comparators vertoonden een verhoging ten opzichte van placebo voor wat betreft systolische bloeddruk; etoricoxib gaf echter op dag 14 in vergelijking met celecoxib en naproxen een statistisch significante verhoging (gemiddelde verandering t.o.v. baseline voor systolische bloeddruk: etoricoxib 7,7 mmHg, celecoxib 2,4 mmHg, naproxen 3,6 mmHg).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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 ($AUC_{0-24\text{uur}}$) was $37,8 \mu\text{g}\cdot\text{uur/ml}$. De farmacokinetiek van etoricoxib is over het klinisch doseringsbereik lineair.

Gelijktijdige inname 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 klinisch 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_{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 de 6-carboxylzuur derivaat van etoricoxib 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 intraveneuze dosis 25 mg radioactief gemerkt 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 eenmaal per dag kregen; etoricoxib 30 mg eenmaal daags is in deze populatie niet onderzocht. Er zijn geen klinische of farmacokinetische gegevens bij patiënten met ernstige leverdysfunctie (Child-Pugh-score ≥ 10) (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Nierinsufficiëntie: de farmacokinetiek van een eenmalige dosis 120 mg etoricoxib bij patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie en patiënten met een nierziekte in het eindstadium die hemodialyse ondergaan, was niet significant verschillend van 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 eenmaal daags kregen en adolescenten > 60 kilo die etoricoxib 90 mg eenmaal daags kregen overeen met de farmacokinetiek bij volwassenen die etoricoxib 90 mg eenmaal daags kregen. De veiligheid en werkzaamheid van etoricoxib bij kinderen zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.2).

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 de mens [90 mg] op basis van systemische blootstelling als dit ongeveer twee jaar dagelijks werd toegediend. Adenomen aan levercellen en de folliculaire cellen van de schildklier zijn een speciesspecifieke consequentie van hepatische CYP-enzyminductie 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 werd een met de behandeling samenhangende toename van cardiovasculaire misvormingen gezien bij een blootstelling die lager was dan de klinische blootstelling bij de dagelijkse dosis bij de mens (90 mg). Er werden echter geen met de behandeling samenhangende externe of skeletale foetale misvormingen gezien. Bij ratten en konijnen was er een dosisafhankelijke toename in postimplantatieverlies bij een blootstelling die even hoog of hoger was dan 1,5 maal de blootstelling bij de mens (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

Microkristallijne cellulose

Tabletomhulling:

Carnaubawas

Lactosemonohydraat

Hypromellose

Titaniumdioxide (E171)

Triacetine.

De 30-, 60- en 120-mg-tabletten bevatten ook indigokarmijn (E132) en geel ijzeroxide (E172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Flesjes: Het flesje zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Blisterverpakkingen: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30 mg

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen van 7 en 28 tabletten.

60, 90 en 120 mg

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen van 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 of 100 tabletten.

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen voor éénmalig gebruik van 50 of 100 tabletten.

Witte, ronde HDPE flesjes met een witte, polypropyleen sluiting, die 30 tabletten en twee zakjes met 1 gram droogmiddel, of 90 tabletten en één zakje met 1 gram droogmiddel bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

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

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[nationaal te implementeren]

ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<ARCOXIA (zie Bijlage I)> 30 mg filmomhulde tabletten
<ARCOXIA (zie Bijlage I)> 60 mg filmomhulde tabletten
<ARCOXIA (zie Bijlage I)> 90 mg filmomhulde tabletten
<ARCOXIA (zie Bijlage I)> 120 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

Etoricoxib

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 30 mg etoricoxib.
Elke filmomhulde tablet bevat 60 mg etoricoxib.
Elke filmomhulde tablet bevat 90 mg etoricoxib.
Elke filmomhulde tablet bevat 120 mg etoricoxib.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose (zie de bijsluiter voor meer informatie).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

30 mg

7 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten

60 mg – 90 mg – 120 mg

2 filmomhulde tabletten
5 filmomhulde tabletten
7 filmomhulde tabletten
10 filmomhulde tabletten
14 filmomhulde tabletten
20 filmomhulde tabletten
28 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten
84 filmomhulde tabletten
98 filmomhulde tabletten
100 filmomhulde tabletten
50 filmomhulde tabletten (verpakking voor eenmalig gebruik)
100 filmomhulde tabletten (verpakking voor eenmalig gebruik)
30 filmomhulde tabletten (HDPE flesjes)
90 filmomhulde tabletten (HDPE flesjes)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Flesjes

Het flesje zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Blisterverpakkingen

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16 INFORMATIE IN BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<ARCOXIA (zie Bijlage I)> 30 mg filmomhulde tabletten
<ARCOXIA (zie Bijlage I)> 60 mg filmomhulde tabletten
<ARCOXIA (zie Bijlage I)> 90 mg filmomhulde tabletten
<ARCOXIA (zie Bijlage I)> 120 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

Etoricoxib

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

MSD

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

HDPE FLESJE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

<ARCOXIA (zie bijlage I)> 60 mg filmomhulde tabletten
<ARCOXIA (zie bijlage I)> 90 mg filmomhulde tabletten
<ARCOXIA (zie bijlage I)> 120 mg filmomhulde tabletten
[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

Etoricoxib

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Oraal gebruik.
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

30 filmomhulde tabletten (HDPE flesjes)
90 filmomhulde tabletten (HDPE flesjes)

6. OVERIGE

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

ARCOXIA 30 mg filmomhulde tabletten
ARCOXIA 60 mg filmomhulde tabletten
ARCOXIA 90 mg filmomhulde tabletten
ARCOXIA 120 mg filmomhulde tabletten

[Zie Bijlage I – nationaal te implementeren]

Etoricoxib

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

In deze bijsluiter:

1. Wat is <ARCOXIA> en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u <ARCOXIA> gebruikt
3. Hoe wordt <ARCOXIA> gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u <ARCOXIA>
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS <ARCOXIA> EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

- <ARCOXIA> behoort tot een groep geneesmiddelen die selectieve COX-2-remmers worden genoemd. Deze behoren tot een klasse geneesmiddelen die niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's) worden genoemd.
- <ARCOXIA> helpt bij mensen met artrose, reumatoïde artritis, de ziekte van Bechterew en jicht de pijn en zwelling (ontsteking) in de gewrichten en spieren te verminderen.

Wat is artrose?

Artrose is een aandoening van de gewrichten. Deze is het gevolg van een geleidelijke afbraak van het kraakbeen dat de uiteinden van de botten bedekt. Dit veroorzaakt zwelling (ontsteking), pijn, gevoeligheid, stijfheid en lichamelijke beperkingen.

Wat is reumatoïde artritis?

Reumatoïde artritis is een langdurige ontstekingsaandoening van de gewrichten. Het veroorzaakt pijn, stijfheid en zwelling, waarbij de aangedane gewrichten steeds slechter kunnen bewegen. Het veroorzaakt ook ontsteking in andere delen van het lichaam.

Wat is jicht?

Jicht is een ziekte met plotselinge, terugkerende aanvallen van zeer pijnlijke ontsteking en roodheid van de gewrichten. Het wordt veroorzaakt door ophoping van minerale kristallen in de gewrichten.

Wat is de ziekte van Bechterew?

De ziekte van Bechterew (ankyloserende spondylitis) is een ontstekingsaandoening van de wervelkolom en de grote gewrichten.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U <ARCOXIA> GEBRUIKT

Gebruik <ARCOXIA> niet

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor etoricoxib of voor één van de andere bestanddelen van <ARCOXIA> (zie rubriek 6, Aanvullende informatie)
- als u allergisch (overgevoelig) bent voor niet-steroidale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), waaronder aspirine en COX-2 remmers (zie rubriek 4, Mogelijke bijwerkingen)
- als u momenteel een zweer of bloeding in uw maag of darm heeft
- als u een ernstige leverziekte heeft
- als u een ernstige nierziekte heeft
- als u zwanger bent of mogelijk zwanger kunt zijn of als u borstvoeding geeft (zie 'Zwangerschap en borstvoeding')
- als u jonger dan 16 jaar bent
- als u een darmziekte met ontstekingen heeft, zoals de ziekte van Crohn, darmontstekingen met zweren (colitis ulcerosa) of dikkedarmontsteking (colitis).
- als uw arts hartproblemen heeft vastgesteld, waaronder hartfalen (matige of ernstige vormen), angina (pijn op de borst) of als u een hartaanval, bypass-operatie, perifere arterieel lijden (slechte circulatie in benen of voeten door nauwe of geblokkeerde slagaders), of een vorm van beroerte (waaronder een lichte beroerte of TIA (transient ischemic attack)) heeft gehad. Etoricoxib kan een geringe verhoging van het risico op een hartaanval of beroerte geven en mag daarom niet worden gebruikt door mensen die al hartproblemen of een beroerte hebben gehad.
- als u een hoge bloeddruk heeft die met behandeling niet voldoende onder controle is (overleg met uw arts of verpleegkundige als u niet zeker weet of uw bloeddruk voldoende onder controle is).

Als u denkt dat een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, neem de tabletten dan niet in tot u uw arts heeft geraadpleegd.

Wees extra voorzichtig met <ARCOXIA>

Als één van de volgende punten op u van toepassing is, is <ARCOXIA> mogelijk niet geschikt voor u, of kan het zijn dat u tijdens het gebruik regelmatig moet worden gecontroleerd:

- Er zijn bij u ooit maagbloedingen of maagzweren vastgesteld.
- U bent uitgedroogd, bijvoorbeeld door langdurig overgeven of diarree.
- U heeft een zwelling door vochtophoping.
- Er is bij u ooit hartfalen, een hartaanval of een andere hartaandoening vastgesteld.
- Er is bij u ooit een beroerte of lichte beroerte vastgesteld.
- Er is bij u ooit hoge bloeddruk geconstateerd. <ARCOXIA> kan bij sommige mensen de bloeddruk verhogen, vooral bij hoge doses, en uw arts zal van tijd tot tijd uw bloeddruk willen controleren.
- Er is bij u ooit een lever- of nierziekte geconstateerd.
- U wordt voor een infectie behandeld. <ARCOXIA> kan koorts, wat een verschijnsel van infectie is, onderdrukken.
- U bent een vrouw die probeert zwanger te worden.
- U bent ouder dan 65 jaar.
- U heeft suikerziekte, een verhoogd cholesterol, of u rookt. Daardoor kunt u een hogere kans op een hartaandoening hebben.

Als u niet zeker weet of een van de bovenstaande punten op u van toepassing is, **overleg dan eerst met uw arts of <ARCOXIA>** geschikt is voor u voordat u het middel gebruikt.

<ARCOXIA> werkt bij oudere patiënten net zo goed als bij jongere. Als u ouder bent (d.w.z. ouder dan 65 jaar), zal uw arts u geregeld willen controleren. Voor oudere patiënten hoeft de dosering niet te worden aangepast.

Gebruik met andere geneesmiddelen

Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Voorals u één van de volgende geneesmiddelen gebruikt, zal uw arts u eventueel willen controleren om er zeker van te zijn dat uw geneesmiddelen nog goed werken als u met <ARCOXIA> begonnen bent:

- geneesmiddelen die het bloed verdunnen (anti-stollingsmiddelen), zoals warfarine
- rifampicine (een antibioticum)
- methotrexaat (een geneesmiddel om het afweersysteem te onderdrukken, dat vaak wordt gebruikt bij reumatoïde artritis)
- geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk en hartfalen die ACE-remmers of angiotensinereceptorblokkers genoemd worden, zoals enalapril en ramipril, en losartan en valsartan
- lithium (een geneesmiddel voor de behandeling van bepaalde soorten depressie)
- diuretica (plastabletten)
- ciclosporine of tacrolimus (geneesmiddelen die het afweersysteem onderdrukken)
- digoxine (een geneesmiddel tegen hartfalen en onregelmatige hartslag)
- minoxidil (een geneesmiddel tegen hoge bloeddruk)
- salbutamol, tabletten of oplossing, via de mond in te nemen (een geneesmiddel bij astma)
- de pil
- hormonale vervangingstherapie
- Aspirine; de kans op maagzweren is hoger als u <ARCOXIA> samen met aspirine gebruikt
 - <ARCOXIA> kan met een lage dosering aspirine worden gebruikt. Als u momenteel lage doses aspirine slikt ter voorkoming van een hartaanval of beroerte, moet u daar niet mee stoppen zonder met uw arts te overleggen.
 - Gebruik geen hoge doses aspirine of andere ontstekingsremmende middelen als u <ARCOXIA> gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

<ARCOXIA> tabletten mogen niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Als u zwanger bent of denkt te zijn, of als u zwanger wilt worden, gebruik deze tabletten dan niet. Als u zwanger wordt, stop dan met het innemen van de tabletten en raadpleeg uw arts. Raadpleeg uw arts als u onzeker bent of meer advies wilt.

Het is niet bekend of <ARCOXIA> in de moedermelk wordt uitgescheiden. Als u borstvoeding geeft of dit van plan bent, raadpleeg dan uw arts voordat u <ARCOXIA> gebruikt. Als u <ARCOXIA> gebruikt, geef dan geen borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Duizeligheid en slaperigheid zijn gemeld door enkele patiënten die <ARCOXIA> gebruiken.

Rijd niet als u merkt dat u duizelig of slaperig bent.

Gebruik geen gereedschap of gebruik geen machines als u merkt dat u duizelig of slaperig bent.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van <ARCOXIA>

<ARCOXIA> bevat lactose. Als uw arts u heeft gezegd dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

3. HOE WORDT <ARCOXIA> GEBRUIKT

Volg bij het gebruik van <ARCOXIA> nauwgezet het advies van uw arts. Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

<ARCOXIA> tabletten mogen niet door kinderen of adolescenten beneden de 16 jaar worden gebruikt.

<ARCOXIA> moet eenmaal daags via de mond worden ingenomen. <ARCOXIA> kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Gebruik niet meer dan de dosis die voor uw aandoening is aanbevolen. Uw arts zal van tijd tot tijd uw behandeling met u willen bespreken. Het is belangrijk dat u de laagst mogelijke dosis gebruikt die bij u de pijn nog onderdrukt, en u mag <ARCOXIA> niet langer gebruiken dan nodig is. Dat is omdat de kans op een hartaanval of beroerte na langdurige behandeling kan toenemen, vooral bij hoge doses.

Artrrose

De aanbevolen dosis is 30 mg 1 maal per dag,;verhoog zo nodig naar maximaal 60 mg 1 maal per dag.

Reumatoïde artritis

De aanbevolen dosis is 90 mg 1 maal per dag.

Jicht

De aanbevolen dosis is 120 mg 1 maal per dag en moet alleen voor de periode met acute pijn worden gebruikt met maximaal 8 dagen behandeling.

Ziekte van Bechterew

De aanbevolen dosis is 90 mg 1 maal per dag.

Patiënten met problemen aan de lever

- Als u een lichte vorm van leverziekte heeft mag u niet meer dan 60 mg 1 maal per dag innemen.
- Als u een **matige** vorm van leverziekte heeft mag u niet meer dan 60 mg **om de 2 dagen** innemen of 30 mg 1 maal per dag.

Wat u moet doen als u meer van <ARCOXIA> heeft ingenomen dan u zou mogen

U mag nooit meer tabletten innemen dan de arts aanbeveelt. Wanneer u te veel tabletten <ARCOXIA> inneemt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts of apotheker.

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten <ARCOXIA> in te nemen

Het is belangrijk om <ARCOXIA> in te nemen zoals de arts heeft voorgeschreven. Als u een dosis vergeet, ga dan de volgende dag gewoon met het gebruikelijke schema verder. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan <ARCOXIA> bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

Als u een van de volgende verschijnselen krijgt of deze verschijnselen worden erger, moet u met <ARCOXIA> stoppen en direct uw arts raadplegen:

- u krijgt kortademigheid, pijn op de borst of gezwollen enkels, of deze worden erger
- de huid en ogen worden geel (geelzucht) – dit wijst op problemen met de lever
- hevige of aanhoudende maagpijn of uw ontlasting wordt zwart
- een allergische reactie – waaronder mogelijk huidproblemen zoals zweren of blaren, of zwelling van gezicht, lippen, tong of keel waardoor ademen moeilijk kan worden.

De volgende bijwerkingen kunnen voorkomen tijdens behandeling met <ARCOXIA>:

Vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 100 en minder dan 1 op de 10 personen)

Zwakheid en vermoeidheid, duizeligheid, hoofdpijn, griepachtige ziekte, diarree, winderigheid, misselijkheid, spijsverteringsstoornissen (dyspepsie), maagpijn of -klachten, zuurbranden, veranderingen in de uitslagen van bloedonderzoek voor uw lever, zwelling van de benen en/of voeten door vochtophoping (oedeem), verhoogde bloeddruk, hartkloppingen, blauwe plekken.

Soms (komen voor bij meer dan 1 op de 1.000 en minder dan 1 op de 100 personen)

Opgezette maag of buik, pijn op de borst, hartfalen, hartaanval, beroerte, lichte beroerte (TIA), hartritmestoornissen (boezemfibrillatie), bovensteluchtweginfectie, verhoogd kaliumgehalte in uw bloed, veranderingen in uitslagen van bloed- of urineonderzoek voor uw nieren, verandering in uw ontlastingspatroon, waaronder verstopping, droge mond, zweertjes in de mond, verandering van smaak, maag-darmonsteking, maagwandontsteking, maagzweer, overgeven, prikkelbaredarmsyndroom, ontsteking van de slokdarm, wazig zien, irritatie en roodheid van het oog, bloedneus, oorsuizen, draaierigheid, toegenomen of afgenomen eetlust, gewichtstoename, spierkramp/spasme, spierpijn/stijfheid, niet kunnen slapen, slaperigheid, ongevoeligheid of tintelingen, angst, depressie, verminderde scherpzinnigheid, kortademigheid, hoest, zwelling van het gezicht, blozen, huiduitslag of jeuk, urineweginfectie.

Zelden (komen voor bij meer dan 1 op de 10.000 en minder dan 1 op de 1.000 personen)

Verlaagd natriumgehalte in het bloed.

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 personen)

Allergische reacties (die zo ernstig kunnen zijn dat medische verzorging direct nodig is) waaronder netelroos en zwelling van gezicht, lippen, tong en/of keel die moeilijk ademen of slikken kunnen veroorzaken, bronchospasmen (piepende ademhaling of kortademigheid), ernstige huidreacties, ontsteking van de maagwand of maagzweren die erger kunnen worden en kunnen gaan bloeden, leverproblemen, ernstige nierproblemen, ernstig verhoogde bloeddruk, verwarring, dingen zien, voelen of horen die er niet zijn (waanbeelden).

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt, die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

5. HOE BEWAART U <ARCOXIA>

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik <ARCOXIA> niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de verpakking. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Flesjes: het flesje zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Blisterverpakkingen: bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat <ARCOXIA>

- Het werkzame bestanddeel is etoricoxib. Elke filmomhulde tablet bevat 30, 60, 90 of 120 mg etoricoxib.
- De andere bestanddelen zijn:
Kern: calciumwaterstoffosfaat (watervrij), natriumcroscarmellose, magnesiumstearaat, microkristallijne cellulose
Tabletomhulling: carnaubawas, lactosemonohydraat, hypromellose, titaniumdioxide (E171), triacetine. De tabletten 30, 60 en 120 mg bevatten ook geel ijzeroxide (E172, kleurstof) en indigokarmijn (E132, kleurstof).

Hoe ziet <ARCOXIA> er uit en wat is de inhoud van de verpakking

<ARCOXIA> tabletten zijn verkrijgbaar in vier sterktes.

30 mg tabletten: blauwgroene, appelvormige, dubbelbolle filmomhulde tabletten met 'ACX 30' aan de ene zijde en '101' aan de andere zijde.

60 mg tabletten: donkergroene, appelvormige, dubbelbolle filmomhulde tabletten met 'ARCOXIA 60' aan de ene zijde en '200' aan de andere zijde.

90 mg tabletten: witte, appelvormige, dubbelbolle filmomhulde tabletten met 'ARCOXIA 90' aan de ene zijde en '202' aan de andere zijde.

120 mg tabletten: vaalgroene, appelvormige, dubbelbolle filmomhulde tabletten met 'ARCOXIA 120' aan de ene zijde en '204' aan de andere zijde.

Verpakkingsgrootten:

30 mg:

Blisterverpakkingen met 7 en 28 tabletten.

60, 90 en 120 mg:

Blisterverpakkingen met 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 84, 98 of 100 tabletten of flesjes met 30 en 90 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Dit geneesmiddel is geregistreerd in de lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Oostenrijk	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg-Filmtabletten
België	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Bulgarije	ARCOXIA
Tsjechië	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Cyprus	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg
Denemarken	Arcoxia
Estland	Arcoxia
Finland	Arcoxia 30, 60, 90 ja 120 mg tabletti, kalvopäällysteinen
Frankrijk	Arcoxia 30 mg, comprimé pelliculé
Duitsland	ARCOXIA 30/60/90/120 mg Filmtabletten
Griekenland	ARCOXIA 30mg, 60mg, 90mg, 120mg film-coated tablets
Hongarije	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg filmtabletta
IJsland	Arcoxia
Ierland	Arcoxia 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Italië	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg compresse rivestite con film
Letland	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg un 120 mg apvalkotās tablets
Litouwen	Arcoxia 30, 60, 90, 120 mg plėvele dengtos tabletės
Luxemburg	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimés pelliculés
Malta	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets
Nederland	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Noorwegen	Arcoxia
Polen	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg tabletki powlekane
Portugal	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg comprimidos revestidos por película
Roemenië	ARCOXIA 60 mg, 90 mg, 120 mg, comprimate filmate
Slowakije	ARCOXIA 30 mg, 60 mg, 90 mg, 120 mg
Slovenië	Arcoxia 30/60/90/120 mg filmsko obložene tablete
Spanje	Arcoxia 30, 60, 90 y 120 mg comprimidos recubiertos con película
Zweden	Arcoxia 30 mg, 60 mg, 90 mg och 120 mg filmdragerade tabletter
Verenigd Koninkrijk	ARCOXIA 30, 60, 90 or 120 mg film-coated tablets

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in (MM/JJJJ)

BIJLAGE IV

**VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

De nationale bevoegde instanties zullen ervoor zorg dragen dat de vergunninghouders voldoen aan de volgende voorwaarden:

- er moet een 'direct healthcare professional communication' (DHCP) worden gestuurd naar alle artsen die etoricoxib volgens de nationale praktijk voorschrijven. Met dit rondschrjven moeten artsen worden geïnformeerd over de cardiorenale risico's van Arcoxia. De informatie dient in overeenstemming te zijn met de door het CHMP goedgekeurde DHCP.