

BIJLAGE 1

**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 handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles België	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
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	Ranacox	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles België	Ranacox	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
België	Merck Sharp & Dohme B.V. Chaussée de Waterloo, 1135 B- 1180 Bruxelles België	Ranacox	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Cyprus	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Cyprus	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Cyprus	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Denemarken	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Duitsland	Etoricoxib MSD	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Duitsland	Etoricoxib MSD	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Duitsland	Etoricoxib MSD	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Duitsland	Auxib	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Duitsland	Auxib	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Duitsland	Auxib	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Duitsland	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Duitsland	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Duitsland	MSD Sharp & Dohme GmbH Lindenplatz 1 85540 Haar Duitsland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Estland	Merck Sharp & Dohme OÜ Peterburi tee 46 11415 Tallinn Estland	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Finland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Turox	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Turox	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Finland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Turox	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athene Griekenland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athene Griekenland	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Griekenland	Vianex S.A. Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athene Griekenland	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athene Griekenland	Turox	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athene Griekenland	Turox	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Griekenland	Vianex S.A. Tatoiou Street 18 Km Athens-Lamia National Road 14671 Nea Erythrea Athene Griekenland	Turox	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Boedapest Hongarije	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Boedapest Hongarije	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Hongarije	MSD Hungary Ltd. Alkotás utca 50 H-1123 Boedapest Hongarije	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Ierland	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Ierland	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Ierland	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
IJsland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italië	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italië	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Italië	Merck Sharp & Dohme Italia S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italië	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italië	Algix	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italië	Algix	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Istituto Gentili S.p.A. Via Benedetto Croce, 37 I-56125 Pisa Italië	Algix	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italië	Recoxib	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italië	Recoxib	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Neopharmed S.p.A. Via G. Fabbroni, 6 I-00191 Rome Italië	Recoxib	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 I-00144 Rome Italië	Tauxib	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Italië	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 I-00144 Rome Italië	Tauxib	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Italië	Addenda Pharma S.r.l. Via dei Santi Pietro e Paolo, 30 I-00144 Rome Italië	Tauxib	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Letland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Letland	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Letland	SIA "Merck Sharp & Dohme Latvija" Skanstes iela 13 LV-1013 Riga Letland	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Litouwen	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litouwen	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Litouwen	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litouwen	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Litouwen	Merck Sharp & Dohme UAB, Lithuania Gelezinio Vilko 18A 01112 Vilnius Litouwen	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme s.a. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles België	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme s.a. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles België	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme s.a. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles België	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme s.a. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles België	Ranacox	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme s.a. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles België	Ranacox	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Merck Sharp & Dohme s.a. Chaussée de Waterloo 1135 B-1180 Bruxelles België	Ranacox	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Malta	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Nederland	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

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

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Noorwegen	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wenen Oostenrijk	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wenen Oostenrijk	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wenen Oostenrijk	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wenen Oostenrijk	Auxib	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wenen Oostenrijk	Auxib	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	Merck Sharp & Dohme GmbH. Donau-City Strasse 6 A-1220 Wenen Oostenrijk	Auxib	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Polen	MSD Polska Sp. z.o.o. ul. Pulawska 303 02-785 Warschau Polen	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Polen	MSD Polska Sp. z.o.o. ul. Pulawska 303 02-785 Warschau Polen	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Polen	MSD Polska Sp. z.o.o. ul. Pulawska 303 02-785 Warschau Polen	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, n° 19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, n° 19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Merck Sharp & Dohme, Lda Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, n° 19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios BIAL-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios BIAL-Portela S.A. Av. Da Siderurgia Nacional, 4745-457 S. Mamede do Coronado Portugal	Exxiv	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios BIAL-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 Edifício Vasco da Gama, n° 19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Turox	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Portugal	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº 19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Turox	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Portugal	Farmacox-Companhia Farmacêutica, Lda. Quinta Da Fonte Edifício Vasco da Gama, nº 19, Porto Salvo 2770-192 Paço d'Arcos Portugal	Turox	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slovenië	Merck Sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenië	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slovenië	Merck Sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenië	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slovenië	Merck Sharp & Dohme Ltd. Šmartinska cesta 140 SI-1000 Ljubljana Slovenië	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slowakije	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slowakije	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Slowakije	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Spanje	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spanje	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spanje	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Merck Sharp & Dohme de España S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spanje	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spanje	Exxiv	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spanje	Exxiv	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Spanje	Laboratorios Abelló S.A. Josefa Valcárcel 38 Madrid 28027 Spanje	Exxiv	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Tsjechië	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Tsjechië	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

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

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in 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	Exxiv	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Exxiv	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Exxiv	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Turox	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Turox	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	Merck Sharp & Dohme Ltd Hertford Road Hoddesdon Hertfordshire EN11 9BU Verenigd Koninkrijk	Turox	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in handel brengen</u>	<u>Naam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Zweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Arcoxia	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Turox	60 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Turox	90 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik
Zweden	Merck Sharp & Dohme BV Waarderweg 39 Postbus 581 2003 PC Haarlem Nederland	Turox	120 mg	Filmomhulde tablet	Oraal gebruik

BIJLAGE II

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

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES VOOR DE WIJZIGING VAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In september 2004 deelde de houder van de vergunning voor het in de handel brengen van rofecoxib (een Cox-2-selectieve remmer) het EMEA mee dat nieuwe gegevens uit een klinische studie (APPROVe) met rofecoxib hebben aangetoond dat er een risico bestaat op trombotische cardiovasculaire voorvallen. Als gevolg hiervan werd Vioxx (rofecoxib) op 30 september 2004 wereldwijd uit de handel genomen door de vergunninghouder. Deze gegevens riepen tevens vragen op over de cardiovasculaire veiligheid van andere Cox-2-remmers.

Aansluitend op besprekingen in de plenaire CHMP-vergadering van oktober 2004, adviseerde de Europese Commissie deze volksgezondheidsaangelegenheid over alle aspecten van cardiovasculaire veiligheid waaronder trombotische en cardio-renale voorvallen, te onderwerpen aan communautaire verwijzingen overeenkomstig artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, zoals gewijzigd, voor niet centraal toegelaten geneesmiddelen die celecoxib, etoricoxib en lumiracoxib bevatten én te onderwerpen aan een herbeoordelingsprocedure overeenkomstig artikel 18 van Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad, zoals gewijzigd, voor centraal toegelaten geneesmiddelen die celecoxib (Onsenal), parecoxib (Dynastat/Rayzon) en valdecoxib (Bextra/Valdyn) bevatten. Deze procedures zijn in november 2004 gestart.

Tijdens de CHMP-bijeenkomst van februari 2005 vonden besprekingen plaats over cardiovasculaire veiligheid. Het CHMP besloot dat een urgente veiligheidsbeperking voor cardiovasculaire veiligheid moest worden doorgevoerd om nieuwe contra-indicaties in de samenvatting van de productkenmerken op te nemen en de waarschuwingen en informatie over bijwerkingen hierin aan te scherpen. Deze urgente veiligheidsbeperking werd op 16 februari 2005 geïnitieerd en op 17 februari 2005 afgerond.

Op 7 april 2005 vroegen de FDA (Food and Drug Administration) en het EMEA de firma Pfizer om Bextra (valdecoxib) vrijwillig uit de handel te nemen. Pfizer besloot vervolgens de verkoop en marketing van Bextra wereldwijd op te schorten in afwachting van verdere besprekingen van de ongunstige baten/risicoverhouding die voortvloeit uit de gegevens over ernstige huidreacties.

Op 20 april 2005 presenteerde Pfizer in een hoorzitting gegevens over ernstige huidreacties voor valdecoxib.

Aansluitend op een verzoek van de Europese Commissie werd de omvang van de lopende herbeoordeling van deze klasse geneesmiddelen uitgebreid met de beoordeling van ernstige huidreacties, naast de cardiovasculaire veiligheidsaspecten.

Tussen november 2004 en juni 2005 gaf de vergunninghouder op 18 januari 2005 een mondelinge toelichting aan het CHMP over de cardiovasculaire en dermatologische veiligheidsaspecten van etoricoxib.

Op 23 juni 2005 concludeerde het CHMP dat:

- aansluitend op de beoordeling van:
 - de nieuwe gegevens inzake rofecoxib, afkomstig uit de klinische APPROVe-studie waaruit een risico op trombotische cardiovasculaire voorvallen naar voren kwam,
 - de gegevens inzake celecoxib, afkomstig uit de APC-studie, die een dosisafhankelijk verhoogd risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen suggereerden,
 - de gegevens inzake valdecoxib en parecoxib, afkomstig uit de CABG- (Coronary Artery Bypass Graft - coronaire bypassoperatie) en de CABG II-studies, waaruit bleek dat het percentage ernstige cardiovasculaire trombo-embolische voorvallen hoger lag in de groep die behandeld werd met parecoxib/valdecoxib dan in de groep patiënten die een placebo kregen,
 - de gegevens inzake etoricoxib in de EDGE-studie en de samengevoegde analyses van andere klinische studies, die duiden op een verband met een hoger trombotisch risico dan naproxen,

- de gegevens inzake lumiracoxib in de Target-studie, die duiden op een lichte toename van trombotische voorvallen (met name myocardinfarct) ten opzichte van naproxen, alle beschikbare gegevens wijzen op een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen voor de klasse van de Cox-2-remmers en dat er een verband is tussen de duur en de dosis van de inname en de kans op een cardiovasculaire reactie.

▪ In aansluiting op de beoordeling van de gegevens over ernstige huidreacties wordt etoricoxib in verband gebracht met een betrekkelijk weinig voorkomen van dergelijke reacties. De huidige ramingen zijn echter gebaseerd op beperkte gegevens en het is onmogelijk na te gaan in hoeverre er meldingen ontbreken.

Het CHMP bevestigde wijzigingen in de productinformatie die reeds via een type-II-wijziging in mei 2005 werden ingevoerd als gevolg van de urgente beperkende veiligheidsmaatregel (USR) van februari, en verzocht om aanvullende wijzigingen.

De wijzigingen van de productinformatie over de cardiovasculaire aspecten kunnen als volgt worden samengevat:

- Toevoeging van een mededeling dat het besluit om een selectieve Cox-2-remmer voor te schrijven gebaseerd moet zijn op een beoordeling van het totale risico van de individuele patiënt.
- Toevoeging van een mededeling dat artsen de laagste effectieve dosis voor de kortst mogelijke duur moeten voorschrijven en dat de noodzaak voor pijnverlichting frequent opnieuw moet worden beoordeeld.
- Toevoeging van de contra-indicaties: *aangetoonde ischemische hartziekte en/of cerebrovasculaire ziekte en perifeer arterieel vaatlijden*.
- Toevoeging van een waarschuwing dat klinische onderzoeken erop wijzen dat selectieve Cox-2-remmers wellicht in verband kunnen worden gebracht met een groter risico op trombotische aandoeningen (met name myocardinfarct en beroerte) dan bij gebruik van placebo's en enkele NSAID's.
- Toevoeging van een waarschuwing voor patiënten met risicofactoren voor hartziekte, zoals hypertensie, hyperlipidemie (hoge cholesterolspiegels), diabetes en roken.
- Toevoeging van een waarschuwing dat artsen moeten overwegen de behandeling te stoppen als bij patiënten de functie van één van de beschreven orgaansystemen tijdens behandeling achteruitgaat.
- Toevoeging van een waarschuwing voor artsen met betrekking tot hypertensie en controle van de bloeddruk tijdens een behandeling met etoricoxib. Indien de bloeddruk significant stijgt, moet een alternatieve behandeling in overweging worden genomen.
- Toevoeging van een waarschuwing dat artsen voorzichtig te werk moeten gaan bij het voorschrijven van NSAID's in combinatie met ACE-remmers of angiotensine-II-receptorantagonisten.

De wijzigingen van de productinformatie met betrekking tot de ernstige dermatologische bijwerkingen kunnen als volgt worden samengevat:

- Toevoeging van een waarschuwing dat de eerste symptomen van huidreacties zich in het merendeel van de gevallen binnen de eerste maand van de behandeling voordoen.
- Toevoeging van een waarschuwing voor patiënten met een voorgeschiedenis van een geneesmiddelenallergie.
- Verscherping van de waarschuwing dat zich inmiddels fatale ernstige huidreacties met Cox-2-remmers hebben voorgedaan.
- Toevoeging van een meer gedetailleerde beschrijving van de eerste tekenen van huidreacties die aanleiding geven tot stopzetting van de behandeling.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Het CHMP,

- is van mening dat de baten/risicoverhouding van geneesmiddelen die etoricoxib bevatten gunstig blijft en de vergunningen voor het in de handel brengen moeten worden gehandhaafd overeenkomstig de herziene samenvattingen van de productkenmerken (zie Bijlage III van het CHMP-advies),
- concludeert dat de cardiovasculaire veiligheid en ernstige huidreacties voortdurend en zorgvuldig moeten worden bewaakt en beoordeeld,
- beveelt follow-upmaatregelen aan om de veiligheid van etoricoxib verder te onderzoeken.

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Nota: Deze samenvatting van productkenmerken was een bijlage van de Commissie beslissing van dit krachtens artikel 31 verwijzingsverzoek inzake etoricoxib bevattende geneesmiddelen. De tekst was geldig op dat moment.

Na de Commissie beslissing zullen de bevoegde autoriteiten 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 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.

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

<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:

De dosis bij artrose mag niet hoger zijn dan 60 mg per dag.
De dosis bij reumatoïde artritis mag niet hoger zijn dan 90 mg per dag.
De dosis bij acute jicht mag niet hoger zijn dan 120 mg per dag, met maximaal 8 dagen behandeling.

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).

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 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 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 (cyclo-oxygenase-2)-remmers.

Zwangerschap en borstvoeding (zie rubrieken 4.6 en 5.3).

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

Geschatte renale creatinineklaring < 30 ml/min.

Kinderen en adolescenten beneden 16 jaar.

Inflammatoire darmziekte.

Congestief hartfalen (NYHA II-IV).

Patiënten met niet voldoende gereguleerde hypertensie.

Aangetoonde ischemische hartziekte, perifere arterieel vaatlijden en/of cerebrovasculair 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 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.

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 NSAIDs + 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 en beroerte) ten opzichte van placebo en sommige NSAIDs. 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 (b.v. 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 substituuut voor acetylsalicylzuur ter profylaxe van trombo-embolische cardiovasculaire ziekten. Daarom dienen behandelingen met aggregatieremmers niet gestopt te worden (zie rubrieken 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. 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 NSAIDs en selectieve COX-2-remmers, vooral bij hoge doses. Daarom moet tijdens behandeling met etoricoxib speciale aandacht worden gegeven aan controle van de bloeddruk. 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 60 en 90 mg eenmaal daags zijn behandeld, zijn verhogingen van het alanineaminotransferase (ALT) en/of aspartaataminotransferase (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 (driemaal boven 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 rehydreren 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 NSAIDs 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 overgevoelighedsreacties (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 geneesmiddelallergie 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 <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 Ratio (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, ACE-remmers en angiotensine-II-antagonisten: 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 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, moeten deze interacties in ogenschouw worden genomen. 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 (laaggedoseerde acetylsalicylzuur). Maar gelijktijdige toediening van laaggedoseerde 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 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 elk 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: 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: etoricoxib 60 mg, gedurende 21 dagen gelijktijdig toegediend met een oraal anticonceptivum dat 35 µg 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 tussenpoos 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 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).

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 (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 ogenschouw 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 mensen, 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 (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 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.

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 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.

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 lagerugpijn 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, bovensteluchtweginfectie, urineweginfectie

Immuunsysteemaandoeningen:

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

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/hyperesthesie, slaperigheid

Oogaandoeningen:

Soms: wazig zien

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Soms: tinnitus

Hartaandoeningen:

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

Bloedvataandoeningen:

Vaak: hypertensie

Soms: roodheid, cerebrovasculair accident*

Zeer zelden: hypertensieve crisis

Ademhalings-, borstkast- en mediastinumaandoeningen:

Soms: hoest, dyspnoe, epistaxis

Zeer zelden: bronchospasme

Maagdarmsstelselaandoeningen:

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

Soms: opgezet buik, zure reflux, gewijzigd patroon van darmperistaltiek, 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)

Lever- en galaandoeningen:

Zeer zelden: hepatitis

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Soms: ecchymosis, faciaal oedeem, pruritus, uitslag

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

* 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).

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, geelzucht en pancreatitis.

4.9 Overdosering

Tijdens het klinisch onderzoek zijn geen overdoseringen met etoricoxib gemeld.

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.

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 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.

Ongeveer 3100 patiënten zijn 12 weken of langer met etoricoxib ≥ 60 mg/dag behandeld. Er was geen waarneembaar verschil in de frequentie van ernstige trombotische cardiovasculaire events tussen patiënten die etoricoxib ≥ 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 trombo-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.

In een onderzoek bij ongeveer 7100 artrosepatiënten werd de gastro-intestinale verdraagbaarheid van etoricoxib 90 mg (1,5 maal de aanbevolen dosis bij artrose) vergeleken met diclofenac 150 mg. Patiënten werden voor een mediane duur van 11 maanden behandeld. Gebruik van gastroprotectieve middelen en lage doses aspirine was in dit onderzoek toegestaan. De gegevens over gastro-intestinale en cardiovasculaire veiligheid staan hieronder samengevat.

Resultaten van gastro-intestinale verdraagbaarheid en veiligheid: etoricoxib gaf in vergelijking met diclofenac een statistisch significant lagere incidentie van stopzettingen wegens een vooraf vastgesteld samengesteld eindpunt van klinische gastro-intestinale bijwerkingen en laboratoriumafwijkingen in verband met verhoogde leverfunctietests. De incidentie van klinische gastro-intestinale bijwerkingen die tot stopzetting leidden was voor etoricoxib statistisch significant lager dan voor diclofenac (7,1 % respectievelijk 9,1 %). De frequenties van bevestigde bovenste-GI-perforaties, -ulceraties en -bloedingen waren voor etoricoxib en diclofenac gelijk (1,11 voorvallen per 100 patiëntjaren).

In het onderzoek werden de volgende bijkomende veiligheidsresultaten vastgesteld:

Cardiovasculaire gegevens: de event rates voor ernstige trombotische events waren: etoricoxib 1,25 events per 100 patiëntjaren versus 1,15 events per 100 patiëntjaren voor diclofenac (relatief risico 1,07; 95 %-BI: 0,65 %, 1,74 %). De frequentie van myocardinfarct was 0,68 versus 0,42 events per 100 patiëntjaren voor etoricoxib respectievelijk diclofenac. De frequentie van ischemische beroerte was 0,14 versus 0,23 per 100 patiëntjaren voor etoricoxib respectievelijk diclofenac.

Cardiorenale events: statistisch significant meer patiënten die met etoricoxib waren behandeld versus die welke met diclofenac werden behandeld kregen bijwerkingen in samenhang met hypertensie (11,7 % versus 5,9 %) en oedeem (7,5 % versus 5,9 %). Het aantal stopzettingen wegens hypertensie was hoger (2,3 % versus 0,7 %) en dit was statistisch significant. De incidentie van stopzetting wegens oedeem was 0,9 % voor etoricoxib versus 0,7 % voor diclofenac. De incidentie van hartfalen was 0,4 % voor etoricoxib versus 0,2 % voor diclofenac.

Hepatische bijwerkingen: etoricoxib gaf een statistisch significant lager aantal stopzettingen dan diclofenac (0,3 % versus 5,2 %), grotendeels als gevolg van verhoging in de leverfunctietests. De meeste verhogingen van de leverfunctietests op diclofenac die tot stopzetting leidden waren tot meer dan drie maal de bovenste waarde van het normale bereik.

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 behandel dag 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 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.

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.

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 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 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-hydroxymethylderivaat, 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-hydroxymethylderivaat. 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 accumulatiefactor 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 ≥ 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 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 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 '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-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 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**
- 8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
- 9. DATUM VAN DE EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**
- 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

BIJLAGE IV
VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN

Vervolgmaatregelen van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

De vergunninghouder heeft zich op verzoek van het CHMP bereid verklaard onderstaande vervolgmaatregelen voor te leggen:

Gebied	Beschrijving
Klinische aspecten 1	De vergunninghouder zegt toe het CHMP over de resultaten van de MEDAL- en EDGE-II-studies op het gebied van cardiovasculaire en gastro-intestinale veiligheid te informeren en zal, indien van toepassing, actuele informatie verschaffen.
Klinische aspecten 2	Doorgaan met het zorgvuldig volgen van met etoricoxib behandelde patiënten in GPRD-studies en mogelijke bijdragen van (een) observatiestudie(s) evalueren. Een beschrijvend protocol van de studie voorleggen aan het CHMP.
Klinische aspecten 3	Verdere herzieningen van de samenvatting van de productkenmerken zullen direct doorgegeven worden aan de medische professie en direct worden opgenomen in gedrukt materiaal en websites over het geneesmiddel.
Klinische aspecten 4	Uitvoering van een risicobeheerplan zoals is bekendgemaakt aan het CHMP tijdens zijn bijeenkomst in mei 2005 en uiteengezet in de reactie op het beoordelingsrapport van 10 mei 2005.