

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Etoricoxib Mylan 30 mg, filmomhulde tabletten
Etoricoxib Mylan 60 mg, filmomhulde tabletten
Etoricoxib Mylan 90 mg, filmomhulde tabletten
Etoricoxib Mylan 120 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 30 mg filmomhulde tablet bevat 0,80 mg lactose (als lactosemonohydraat).
Elke 60 mg filmomhulde tablet bevat 1,60 mg lactose (als lactosemonohydraat).
Elke 90 mg filmomhulde tablet bevat 2,39 mg lactose (als lactosemonohydraat).
Elke 120 mg filmomhulde tablet bevat 3,19 mg lactose (als lactosemonohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

30 mg tabletten: blauwgroene, filmomhulde, ronde, dubbelbolle tabletten met afgeronde randen en de imprint 'E' aan de ene zijde en '30' aan de andere zijde. De diameter is ongeveer 6,5 mm.

60 mg tabletten: groene, filmomhulde, ronde, dubbelbolle tabletten met afgeronde randen en de imprint 'E' aan de ene zijde en '60' aan de andere zijde. De diameter is ongeveer 8 mm.

90 mg tabletten: witte, filmomhulde, ronde, dubbelbolle tabletten met afgeronde randen en de imprint 'E' aan de ene zijde en '90' aan de andere zijde. De diameter is ongeveer 9 mm.

120 mg tabletten: vaalgroene, filmomhulde, ronde, dubbelbolle tabletten met afgeronde randen en de imprint 'E' aan de ene zijde en '120' aan de andere zijde. De diameter is ongeveer 10 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Etoricoxib Mylan is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder voor de symptomatische verlichting van artrose, reumatoïde artritis (RA), spondylitis ankylopoetica en de pijn en verschijnselen van ontsteking bij acute jichtartritis.

Etoricoxib Mylan is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder voor de kortdurende behandeling van matige pijn na tandheelkundige ingrepen.

De beslissing om een selectieve cyclo-oxygenase 2-remmer (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 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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 opnieuw geëvalueerd 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 60 mg eenmaal daags. Bij sommige patiënten bij wie de symptomen onvoldoende worden verlicht, kan een dosisverhoging naar 90 mg eenmaal daags de werkzaamheid verhogen. Zodra de patiënt klinisch stabiel is, kan omlaag titreren naar 60 mg eenmaal daags van toepassing zijn. Als het therapeutisch effect niet verbetert, moeten andere therapeutische opties worden overwogen.

Spondylitis ankylopoetica

De aanbevolen dosis is 60 mg eenmaal daags. Bij sommige patiënten bij wie de symptomen onvoldoende worden verlicht, kan een dosisverhoging naar 90 mg eenmaal daags de werkzaamheid verhogen. Zodra de patiënt klinisch stabiel is, kan omlaag titreren naar 60 mg eenmaal daags van toepassing zijn. Als het therapeutisch effect niet verbetert, moeten andere therapeutische opties worden overwogen.

Gevallen van acute pijn

Voor gebruik bij acute pijn mag etoricoxib alleen worden gebruikt voor de acute, symptomatische periode.

Acute jichtartritis

De aanbevolen dosis is 120 mg eenmaal daags. In klinische studies voor acute jichtartritis werd etoricoxib 8 dagen gegeven.

Pijn na tandheelkundige ingrepen

De aanbevolen dosis is 90 mg eenmaal daags gedurende maximaal 3 dagen. Sommige patiënten hebben andere postoperatieve pijnbestrijding nodig naast etoricoxib gedurende de driedaagse behandelingsperiode.

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 spondylitis ankylopoetica niet hoger zijn dan 90 mg per dag.

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

De dosis bij postoperatieve acute pijn na tandheelkundige ingrepen niet hoger zijn dan 90 mg per dag gedurende maximaal 3 dagen.

Speciale populaties

Oudere patiënten

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

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Bij patiënten met lichte leverdisfunctie (Child-Pugh-score 5-6) mag, ongeacht de indicatie, de dosering van 60 mg eenmaal daags niet worden overschreden. Bij patiënten met matige leverdisfunctie (Child-Pugh-score 7-9) mag, ongeacht de indicatie, de dosering van 30 mg *eenmaal daags* niet worden overschreden.

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

Patiënten met een nierfunctiestoornis

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).

Pediatrische patiënten

Etoricoxib is gecontra-indiceerd bij kinderen en adolescenten jonger dan 16 jaar (zie rubriek 4.3).

Wijze van toediening

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actief ulcus pepticum of gastro-intestinale (GI) bloeding.
- Patiënten bij wie na gebruik van acetylsalicylzuur of NSAID's, waaronder COX-2 (cyclo-oxygenase-2)-remmers, bronchospasmen, acute rhinitis, neuspoliepen, angioneurotisch oedeem, urticaria, of allergie-achtige reacties optreden.
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubrieken 4.6 en 5.3).
- Ernstige leverdisfunctie (serumalbumine < 25 g/l of Child-Pugh-score ≥ 10).
- Geschatte renale creatinineklaring < 30 ml/min.
- Kinderen en adolescenten jonger dan 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, perifere 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 opnieuw geëvalueerd 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 substituuut 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-steroidale 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, linkerventrikeldisfunctie 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 (ALAT) en/of aspartaataminotransferase (ASAT) (ongeveer driemaal of meer de bovenste waarde van het normale bereik) gemeld.

Elke patiënt met symptomen en/of tekenen die leverdisfunctie doen vermoeden, of bij wie leverfunctieonderzoek afwijkingen aan het licht brengt, moet worden gecontroleerd. Als er tekenen van leverfunctiestoornissen zijn of als de leverfunctietest 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, Stevens-Johnsonsyndroom 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 hoogste 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 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 zwanger willen worden (zie rubrieken 4.6, 5.1 en 5.3).

Hulpstoffen met bekend effect

Etoricoxib Mylan bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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_{0-24u} 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_{0-24u} 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) gedurende 28 dagen, verhoogde de gemiddelde AUC_{0-24u} 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_{0-24u}) aan deze oestrogene componenten waren minder dan de helft van die welke werden waargenomen wanneer de oestrogene componenten alleen werden toegediend en de dosis werd verhoogd van 0,625 naar 1,25 mg. De klinische significantie van deze verhogingen is niet bekend, en hogere doses van de geconjugeerde oestrogenen 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_{0-24u} 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 ethinyloestradiol 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%).

Voriconazol en miconazol: gelijktijdige toediening van hetzij oraal voriconazol of topicaal miconazol orale gel, sterke CYP3A4-remmers, met etoricoxib veroorzaakte een lichte verhoging van de blootstelling aan etoricoxib, maar op grond van de gepubliceerde gegevens wordt dit niet klinisch belangrijk geacht.

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 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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 niet bekend. Etoricoxib kan, net als andere geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese remmen, tot ineffektieve uteruscontracties en vroegtijdige sluiting van de ductus Botalli leiden gedurende het laatste trimester. Etoricoxib is gecontra-indiceerd bij zwangerschap (zie rubriek 4.3). Als een vrouw tijdens de behandeling zwanger wordt, moet etoricoxib worden stopgezet.

Borstvoeding

Het is niet bekend 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).

Vruchtbaarheid

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.

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

Patiënten die tijdens gebruik van etoricoxib last krijgen van duizeligheid, vertigo of slaperigheid moeten niet autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In klinisch onderzoek is de veiligheid van etoricoxib beoordeeld bij 9295 mensen, waaronder 6757 patiënten met artrose, RA, chronische lage rugpijn of spondylitis ankylopoetica (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 lage rugpijn.

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.

In klinische onderzoeken naar acute postoperatieve pijn na een tandheelkundige ingreep met 614 patiënten die werden behandeld met etoricoxib (90 mg of 120 mg), was het bijwerkingenprofiel in deze studies over het algemeen vergelijkbaar met dat gemeld in gecombineerde onderzoeken naar artrose, RA en chronische lage rugpijn.

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen, gemeld met een incidentie die hoger was dan voor placebo, zijn in klinisch onderzoek gemeld bij patiënten met artrose, RA, chronische lage rugpijn of spondylitis ankylopoetica die tot 12 weken lang met etoricoxib 30 mg, 60 mg of 90 mg in doses tot en met de aanbevolen dosering zijn behandeld; in de studies van het MEDAL-programma voor een periode van maximaal 3½ jaar; in kortdurende studies naar acute pijn voor een periode van maximaal 7 dagen; of sinds de introductie van het product op de markt (zie Tabel 1):

Tabel 1:

| Systeem/Orgaanklasse | Bijwerkingen | Frequentie* |
|---|---|--------------------|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | alveolaire osteïtis | Vaak |
| | gastro-enteritis, bovensteluchtweginfectie, urineweginfectie | Soms |
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | anemie (voornamelijk in samenhang met gastro-intestinale bloeding), leukopenie, trombocytopenie | Soms |
| Immuunsysteemaandoeningen | overgevoeligheidsreacties‡ β | Soms |
| | angio-oedeem/anafylactische/anafylactoïde reacties, waaronder shock‡ | Zelden |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | oedeem/vochtretentie | Vaak |
| | verhoogde of verminderde eetlust, gewichtstoename | Soms |
| Psychische stoornissen | angst, depressie, verminderde scherpzinnigheid, hallucinaties‡ | Soms |
| | verwardheid‡, rusteloosheid‡ | Zelden |
| Zenuwstelselaandoeningen | duizeligheid, hoofdpijn | Vaak |
| | dysgeusie, insomnia, paresthesie/hypo-esthesie, | Soms |

| | | |
|---|--|-----------|
| | somnolentie | |
| Oogaandoeningen | wazig zien, conjunctivitis | Soms |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen | tinnitus, vertigo | Soms |
| Hartaandoeningen | hartkloppingen, aritmie‡ | Vaak |
| | atriale fibrillatie, tachycardie‡, congestief hartfalen, niet-specifieke ECG-veranderingen, angina pectoris‡, myocardinfarct§ | Soms |
| Bloedvataandoeningen | hypertensie | Vaak |
| | overmatig blozen, cerebrovasculair accident§, TIA, hypertensieve crisis‡, vasculitis‡ | Soms |
| Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinumaandoeningen | bronchospasme‡ | Vaak |
| | hoest, dyspneu, epistaxis | Soms |
| Maagdarmstelselaandoeningen | buikpijn | Zeer vaak |
| | obstipatie, flatulentie, gastritis, zuurbranden/zure reflux, diarree, dyspepsie/epigastrisch ongemak, misselijkheid, braken, oesofagitis, zweertjes in de mond | Vaak |
| | abdominale distensie, gewijzigd patroon van darmperistaltiek, droge mond, gastroduodenaal ulcus, peptisch ulcus, waaronder gastro-intestinale perforatie en bloeding, prikkelbaredarmsyndroom, pancreatitis‡ | Soms |
| Lever- en galaandoeningen | verhoging van ALAT of ASAT | Vaak |
| | hepatitis‡ | Zelden |
| | leverfalen‡, geelzucht‡ | Zelden† |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | ecchymose | Vaak |
| | gezichtsoedeem, pruritus, uitslag, erytheem‡, urticaria‡ | Soms |
| | Stevens-Johnsonsyndroom‡, toxische epidermale necrolyse‡, geneesmiddeleneruptie‡ | Zelden† |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | spierkramp/spasme, musculoskeletale pijn/stijfheid | Soms |
| Nier- en urinewegaandoeningen | proteïnurie, verhoogd serumcreatinine, nierfalen/nierinsufficiëntie‡ (zie rubriek 4.4) | Soms |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | asthenie/vermoeidheid, griepachtige aandoening | Vaak |
| | borstkaspijn | Soms |
| Onderzoeken | verhoogd BUN, verhoogd creatinefosfokinase, hyperkaliëmie, verhoogd urinezuur | Soms |
| | verlaagd natriumgehalte in het bloed | Zelden |

* Frequentie-indeling: vastgesteld voor iedere bijwerking met het aantal gevallen in de database van de klinische studies: 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 ($< 1/10.000$).

‡ Deze bijwerking werd waargenomen tijdens postmarketing surveillance. De gemelde frequentie is geschat op basis van de hoogste frequentie die is waargenomen in analyses van klinische studiegegevens, gepoold naar indicatie en goedgekeurde dosis.

† De frequentie ‘Zelden’ is gedefinieerd in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) richtlijn (rev. 2, Sep. 2009) op basis van een geschatte bovenste limiet van het 95 % betrouwbaarheidsinterval voor 0 gevallen gebaseerd op het aantal met etoricoxib behandelde patiënten in de analyse van de Fase-III-gegevens, gepoold naar dosis en indicatie (n=15.470).

§ Overgevoeligheidsreacties waaronder ‘allergie’, ‘geneesmiddelenallergie’, ‘geneesmiddelenovergevoeligheid’, ‘overgevoeligheid’, ‘overgevoeligheid NAO’, ‘overgevoeligheidsreactie’ en ‘niet-specifieke allergie’.

§ Gebaseerd op analyses van met placebo- en actieve stof gecontroleerde klinische langetermijnstudies, is het 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).

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.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

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 overdosering 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 niet bekend 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: M01 AH05

Werkingsmechanisme

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

In de klinische farmacologische studies gaf etoricoxib 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, ontsteking 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.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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 60 mg en 90 mg eenmaal daags een significante verbetering van de pijn, ontsteking en mobiliteit. In studies waar de 60 mg en 90 mg doses werden onderzocht, hielden deze gunstige effecten gedurende de behandelperiode van 12 weken aan. In een studie waarbij de 60 mg dosis werd vergeleken met de 90 mg dosis, was zowel de etoricoxib 60 mg eenmaal daags als de 90 mg eenmaal daags effectiever dan de placebo. Voor de Patient Global Assessment of Pain (0-100 mm visueel analoge schaal) was de 90 mg dosis superieur aan de 60 mg dosis, met een gemiddelde verbetering van -2,71 mm (95% BI: -4,98 mm, -0,45 mm).

Bij patiënten die aanvallen van acute jichtartritis hadden, gaf etoricoxib 120 mg eenmaal daags gedurende een behandelingsperiode van acht dagen een vermindering van matige tot 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 spondylitis ankylopoetica gaf etoricoxib 90 mg eenmaal daags een significante verbetering 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 een tweede studie waarbij de 60 mg dosis werd vergeleken met de 90 mg dosis, vertoonden 60 mg dagelijks en 90 mg dagelijks een vergelijkbare werkzaamheid vergeleken met naproxen 1000 mg dagelijks. Bij patiënten die onvoldoende reageerden op dagelijks 60 mg gedurende 6 weken, verbeterde een dosisverhoging naar dagelijks 90 mg de spinal pain intensity score (0-100 mm visueel analoge schaal) vergeleken met voortzetting met dagelijks 60 mg, met een gemiddelde verbetering van -2,70 mm (95 % BI: -4,88 mm, -0,52 mm).

In een klinisch onderzoek naar postoperatieve tandheelkundige pijn werd eenmaal daags 90 mg etoricoxib toegediend gedurende maximaal drie dagen. In de subgroep met patiënten met matige pijn bij baseline, liet etoricoxib 90 mg een vergelijkbaar analgetisch effect zien als ibuprofen 600 mg (16,11 vs. 16,39; $P = 0,722$), en een groter effect dan paracetamol/codeïne 600 mg/60 mg (11,00; $P < 0,001$) en placebo (6,84; $P < 0,001$), gemeten als de totale pijnverlichting gedurende de eerste zes uur (TOPAR6). Het gedeelte van de patiënten dat aangaf noodmedicatie nodig te hebben gedurende de eerste 24 uur van de behandeling bedroeg 40,8 % voor etoricoxib 90 mg, 25,5% voor ibuprofen 600 mg iedere zes uur en 46,7% voor paracetamol/codeïne 600 mg/60 mg iedere zes uur, vergeleken met 76,2% voor placebo. In dit onderzoek was de mediane tijd tot intreden van effect (waarneembare pijnverlichting) na toediening van 90 mg etoricoxib 28 minuten.

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 5700 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 7111 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 4086 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 gastro-intestinaal 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.

| | Etoricoxib (N=16.819) 25.836 patiëntjaren | Diclofenac (N=16.483) 24.766 patiëntjaren | Vergelijking tussen behandelingen |
|--|--|--|--|
| | Aantal† (95 % BI) | Aantal† (95 % BI) | Relatief risico (95 % BI) |

| 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; BI=betrouwbaarheidsinterval | | | |
| 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 dit 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% BI 0,57; 0,77) voor etoricoxib en 0,97 (95% BI 0,85; 1,10) voor diclofenac, hetgeen een relatief risico van 0,69 (95% BI 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 % BI 0,94; 1,87] vs. 2,78 [95 % BI 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 3100 patiënten 12 weken of langer met etoricoxib ≥ 60 mg/dag behandeld. Er was geen waarneembaar verschil in de frequentie van bevestigde ernstige trombotische cardiovasculaire events tussen patiënten die etoricoxib ≥ 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 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_{0-24h}) 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.

Biotransformatie

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 gekatalyseerd 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'-carboxylzuurderivaat 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 een eenmalige 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 accumulatieverhouding van ongeveer 2, wat overeenkomt met een halfwaardetijd van ongeveer 22 uur. De plasmaklaring wordt na een intraveneuze dosis van 25 mg geschat op ongeveer 50 ml/min.

Kenmerken bij patiënten

Oudere patiënten: 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.

Leverfunctiestoornis: patiënten met lichte leverdisfunctie (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 leverdisfunctie (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 leverdisfunctie (Child-Pugh-score ≥ 10) (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

Nierfunctiestoornis: 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
Microkristallijne cellulose
Natriumcroscarmellose
Colloïdaal siliciumoxide
Magnesiumstearaat

Tabletomhulling:

Hypromellose
Lactosemonohydraat
Titaandioxide (E171)
Triacetine
Carnaubawas
Briljantblauw FCF (E133)
IJzeroxide zwart (E172)
IJzeroxide geel (E172)

60 mg:

Hypromellose
Lactosemonohydraat
Titaandioxide (E171)
Triacetine
IJzeroxide geel (E172)
Indigokarmijn (E132)
Carnaubawas

90 mg:

Hypromellose
Lactosemonohydraat
Titaandioxide (E171)

Triacetine
Carnaubawas

120 mg:
Hypromellose
Lactosemonohydraat
Titaandioxide (E171)
Triacetine
Indigokarmijn (E132)
IJzeroxide geel (E172)
Carnaubawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Koudgevormde blisterverpakking bestaande uit koudgevormd laminaat (aluminiumfolie, gelamineerd aan polyamide aan de ene zijde en gelamineerd aan PVC aan de andere zijde, oftewel OPA/Al/PVC) aan de ene zijde en hard aluminiumfolie (gecoat met VMCH hitteverzegelingslak) aan de andere zijde.

PVC/PVdC blisterverpakkingen van heldere, transparante PVC, gelamineerd met PVdC aan de ene zijde en harde aluminiumfolie coating met hitteverzegelingslak aan de andere zijde (PVdC/PVC/Al).

30 mg:
Blisterverpakkingen met 2, 5, 7, 14, 20, 28, 49 en 98 tabletten, eenheidsdosisblisterverpakkingen met 28 tabletten, en kalenderverpakkingen met 28 tabletten.

60 mg:
Blisterverpakkingen met 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 84, 98 en 100 tabletten, eenheidsdosisblisterverpakkingen met 5, 28, 50 en 100 tabletten, en kalenderverpakkingen met 28 tabletten.

90 mg:
Blisterverpakkingen met 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 84, 98 en 100 tabletten, eenheidsdosisblisterverpakkingen met 5, 7, 28 50 en 100 tabletten, en kalenderverpakkingen met 28 tabletten.

120 mg:
Blisterverpakkingen met 2, 5, 7, 10, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 84, 98 en 100 tabletten, eenheidsdosisblisterverpakkingen met 5, 7, 28, 50 en 100 tabletten, en kalenderverpakkingen met 28 tabletten.

HDPE flesverpakking met een ronde, wijde, witte mond met polypropyleen (PP) schroefdop met een sealing samen met een prop. De flessen bevatten 28 of 100 tabletten.

Uitsluitende voor gebruik in het ziekenhuis:

HDPE flesverpakking met een ronde, wijde, witte mond met polypropyleen (PP) schroefdop met een sealing samen met een prop. De fles bevat 500 tabletten.

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

Registratiehouder:

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

Voor informatie en inlichtingen:

Mylan B.V.
Krijgsman 20
Amstelveen

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

| | |
|--|------------|
| Etoricoxib Mylan 30 mg, filmomhulde tabletten | RVG 115514 |
| Etoricoxib Mylan 60 mg, filmomhulde tabletten | RVG 115515 |
| Etoricoxib Mylan 90 mg, filmomhulde tabletten | RVG 115516 |
| Etoricoxib Mylan 120 mg, filmomhulde tabletten | RVG 115517 |

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 14 september 2015

Datum van laatste verlenging: 22 juli 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 juni 2022