

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN**

### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Etoricoxib Strides 30 mg filmomhulde tabletten  
Etoricoxib Strides 60 mg filmomhulde tabletten  
Etoricoxib Strides 90 mg filmomhulde tabletten  
Etoricoxib Strides 120 mg filmomhulde tabletten

### **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

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

#### Hulpstoffen met bekend effect:

30 mg: Elke tablet bevat 0,84 mg lactose (als monohydraat).  
60 mg: Elke tablet bevat 1,68 mg lactose (als monohydraat).  
90 mg: Elke tablet bevat 2,52 mg lactose (als monohydraat).  
120 mg: Elke tablet bevat 3,36 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tabletten (tabletten).

*30 mg tabletten:* ‘Blauwgroene’, ‘appelvormige’, biconvexe filmomhulde tabletten, waarin ET aan de ene zijde en 30 aan de andere zijde is gegraveerd.

De tablet is ca. 6 mm lang en 5,75 mm breed.

*60 mg tabletten:* ‘Donkergroene’, ‘appelvormige’ biconvexe filmomhulde tabletten, waarin ET aan de ene zijde en 60 aan de andere zijde is gegraveerd.

De tablet is ca. 7,4 mm lang en 7,2 mm breed

*90 mg tabletten:* Witte, 'appelvormige' biconvex film omhulde tabletten, waarin ET aan de ene kant en 90 aan de andere kant is gegraveerd.

De tablet is ongeveer 8,45 mm lang en 8,25 mm breed

*120 mg tabletten:* ‘Vaalgroene’, ‘appelvormige’ biconvexe filmomhulde tabletten, waarin ET aan de ene kant en 120 aan de andere kant is gegraveerd.

De tablet is ongeveer 9,2 mm lang en 8,9 mm breed

### **4. KLINISCHE GEGEVENS**

#### **4.1 Therapeutische indicaties**

Etoricoxib is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder voor de symptomatische verlichting van artrose, reumatoïde artritis (RA), spondylitis ankylopoetica (Ziekte van Bechterew) en de pijn en symptomen van ontsteking geassocieerd met acute jichtartritis.

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

De beslissing om een selectieve COX-2-remmer voor te schrijven dient gebaseerd te zijn op een beoordeling van de risico's voor 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 dagelijkse dosis 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 dosering is 30 mg eenmaal daags. Bij sommige patiënten bij wie de symptomen onvoldoende worden verlicht, kan een doseringsverhoging naar 60 mg eenmaal daags de werkzaamheid verhogen. Als het therapeutische effect niet verbetert, moeten andere therapeutische opties worden overwogen.

### *Reumatoïde artritis*

De aanbevolen dosering is 60 mg eenmaal daags. Bij sommige patiënten bij wie de symptomen onvoldoende worden verlicht, kan een doseringsverhoging 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 therapeutische effect niet verbetert, moeten andere therapeutische opties worden overwogen.

### *Spondylitis ankylopoetica*

De aanbevolen dosering is 60 mg eenmaal daags. Bij sommige patiënten bij wie de symptomen onvoldoende worden verlicht, kan een doseringsverhoging 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 therapeutische 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 dosering is 120 mg eenmaal daags. In klinische studies voor acute jichtartritis werd etoricoxib 8 dagen gegeven.

#### *Pijn na tandheelkundige ingrepen*

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

Hogere doseringen dan die welke voor de desbetreffende indicaties worden aanbevolen, hebben geen aantoonbare additionele werkzaamheid of niet zijn onderzocht. Daarom mag:  
de dosering bij artrose niet hoger zijn dan 60 mg per dag.  
de dosering bij reumatoïde artritis (RA) en spondylitis ankylopoetica niet hoger zijn dan 90 mg per dag.  
de dosering bij acute jicht niet groter zijn dan 120 mg per dag gedurende maximaal 8 dagen behandeling.  
de dosering bij postoperatieve acute pijn na tandheelkundige ingrepen niet hoger zijn dan 90 mg per dag gedurende maximaal 3 dagen.

### Speciale patiënten

#### *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 leverinsufficiëntie*

Bij patiënten lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh score 5-6) mag, ongeacht de indicatie, de dosering van 60 mg eenmaal daags niet worden overschreden. Bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (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 leverinsufficiëntie; bij hen is voorzichtigheid geboden. Er is geen klinische ervaring bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh-score  $\geq 10$ ); daarom is het gebruik ervan bij deze patiënten gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

#### *Patiënten met een nierinsufficiëntie*

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

#### *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 ingenomen. Dit kan worden overwogen als een snelle pijnverlichting nodig is.

## **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Actieve maagzweer of actieve gastrointestinale (GI) bloeding.
- Patiënten bij wie na gebruik van acetylsalicylzuur of NSAID's, waaronder COX-2-remmers (cyclo-oxygenase-2-remmers), bronchospasmen, acute rinitis, neuspoliepen, angioneurotisch oedeem, urticaria, of allergie-achtige reacties optreden.
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubrieken 4.6 en 5.3).
- Ernstige leverinsufficiëntie (serumalbumine  $< 25$  g/l of Child-Pugh score  $\geq 10$ ).
- 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 arteriële aandoening 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) 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 gastro-intestinale 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 langdurige klinische studie 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 dagelijkse dosering 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 bloedplaatjesremmend effect, zijn selectieve COX-2-remmers geen substituut 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 als gevolg een verminderde nierfunctie. Patiënten met een al bestaande

aanzienlijk verminderde nierfunctie, onbehandeld hartfalen of cirrose lopen het hoogste risico op een dergelijke reactie. Bij deze patiënten moet controle van de nierfunctie worden overwogen.

#### *Vochtretentie, oedeem en hypertensie*

Net als bij andere geneesmiddelen met een bekende remmende werking op de prostaglandinesynthese, is bij patiënten die etoricoxib gebruiken vochtretentie, oedeem en hypertensie waargenomen. Alle niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID's), waaronder etoricoxib, kunnen gepaard gaan met nieuw of recidiverend congestief hartfalen. Voor informatie over een dosisafhankelijke reactie door 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 ernstigere hypertensie dan sommige andere NSAID's en selectieve COX-2-remmers, vooral bij hoge doseringen. 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. Bloeddruk controles 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 klinische studies die tot één jaar met etoricoxib 30, 60 en 90 mg eenmaal daags zijn behandeld, zijn verhogingen van het alamine-aminotransferase (ALAT) en/of aspartaat-aminotransferase (ASAT) (ongeveer driemaal of meer de bovenste waarde van het normale bereik) gemeld. Elke patiënt met symptomen en/of tekenen die leverinsufficiëntie doen vermoeden, of bij wie leverfunctieonderzoek afwijkingen aan het licht brengt, moet worden gecontroleerd. Als er tekenen van leverinsufficiëntie 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.

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal zijn, waaronder exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse zijn zeer zelden gerapporteerd in verband met het gebruik van NSAID's en enkele selectieve COX-2-remmers nadat het op de markt is gebracht (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 optreden. Ernstige overgevoelighedsreacties (zoals anafylaxie en angio-oedeem) zijn gemeld bij patiënten die etoricoxib toegediend kregen (zie rubriek 4.8). Sommige selectieve COX-2-remmers zijn geassocieerd met een verhoogd risico op huidreacties bij patiënten

met een voorgeschiedenis van een allergie voor geneesmiddelen. De behandeling met Etoricoxib dient stopgezet te worden bij de eerste tekenen van huiduitslag, slijmvlies laesies of enig ander teken van overgevoeligheid.

Etoricoxib kan koorts en andere symptomen van ontsteking 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).

#### **Dit geneesmiddel bevat lactose**

Patiënten met een van de volgende zeldzame erfelijke aandoeningen mogen dit geneesmiddel niet gebruiken: galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie.

#### **Informatie over het natriumgehalte**

Dit geneesmiddel 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 proefpersonen gestabiliseerd op chronische warfarine-therapie was de dagelijkse toediening van 120 mg etoricoxib geassocieerd met een toename van de protrombinetijd met een internationale genormaliseerde ratio (INR) van ongeveer 13%. Daarom moeten patiënten die orale anticoagulantia krijgen, nauwlettend worden gecontroleerd op hun protrombinetijd INR, vooral de eerste dagen wanneer de behandeling met etoricoxib wordt gestart of de dosering van etoricoxib wordt gewijzigd (zie rubriek 4.4).

*Diuretica, ACE-remmers en angiotensine-II-antagonisten:* NSAID's kunnen het effect van diuretica en andere bloeddrukverlagende geneesmiddelen 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 verslechtering van de nierfunctie, waaronder mogelijk acuut nierfalen, die meestal reversibel is. Deze interacties moeten worden overwogen bij patiënten die etoricoxib gelijktijdig met ACE-remmers of angiotensine-II-antagonisten gebruiken. Daarom moet de combinatie met terughoudendheid worden toegediend, vooral bij ouderen. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd zijn en er moet monitoring van de nierfunctie na het beginnen van gelijktijdige therapie en daarna periodiek overwogen worden.

*Acetylsalicylzuur:* In een studie bij gezonde proefpersonen had 120 mg etoricoxib eenmaal daags, in stabiele toestand, geen effect op de activiteit van bloedplaatjesaggregatie van acetylsalicylzuur (81 mg eenmaal daags). Etoricoxib kan gelijktijdig worden gebruikt met acetylsalicylzuur in doses voor cardiovasculaire profylaxe (lage dosering acetylsalicylzuur). Echter, gelijktijdige toediening van laaggedoseerde acetylsalicylzuur met etoricoxib kan leiden tot een verhoogde snelheid van gastro-intestinale ulceratie of andere complicaties in vergelijking met het gebruik van alleen etoricoxib. Gelijktijdige toediening van etoricoxib met doses acetylsalicylzuur boven die voor cardiovasculaire profylaxe of met andere NSAID's is niet aanbevolen (zie rubrieken 5.1 en 4.4).

*Ciclosporine en tacrolimus:* Hoewel deze interactie niet is onderzocht met etoricoxib, kan gelijktijdige toediening van ciclosporine of tacrolimus met elke NSAID het nefrotoxische effect van ciclosporine of tacrolimus verhogen. De nierfunctie moet worden gecontroleerd wanneer etoricoxib en een van deze geneesmiddelen in combinatie worden gebruikt.

#### *Farmacokinetische interacties*

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

*Lithium:* NSAID's verlagen de renale uitscheiding van lithium en verhogen daarom de lithium plasmaspiegels. Indien nodig, controleer de lithiumspiegel in het bloed nauwkeurig en pas de lithium dosering aan zolang de combinatie wordt ingenomen en wanneer de NSAID wordt stopgezet.

*Methotrexaat:* Twee studies onderzochten de effecten van 60, 90 of 120 mg etoricoxib eenmaal daags gedurende zeven dagen toegediend aan patiënten die eenmaal per week methotrexaat doseringen van 7,5 tot 20 mg kregen voor reumatoïde artritis. 60 en 90 mg etoricoxib hadden geen invloed op methotrexaatplasmaconcentraties of renale klaring. In één studie had etoricoxib 120 mg geen effect, maar in de andere studie verhoogde etoricoxib 120 mg de methotrexaatplasmaconcentratie met 28 % en verminderde de renale klaring van methotrexaat met 13 %. Adequate controle voor methotrexaatgerelateerde toxiciteit wordt aanbevolen als etoricoxib en methotrexaat gelijktijdig worden toegediend.

*Orale anticonceptiva:* Gelijktijdige toediening van etoricoxib 60 mg met een oraal anticonceptivum met 35 microgram ethinylestradiol (EE) en 0,5 tot 1 mg norethindron gedurende 21 dagen verhoogde de stabiele toestand  $AUC_{0-24h}$  van EE met 37%. Etoricoxib 120 mg, toegediend met hetzelfde orale anticonceptivum, gelijktijdig of met een interval van 12 uur, verhoogde de stabiele toestand  $AUC_{0-24h}$  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 voorvallen bij vrouwen die hier risico op hebben).

*Hormoon suppletie therapie (HST):* Toediening van etoricoxib 120 mg met hormoon suppletie therapie bestaande uit geconjugeerde oestrogenen (0,625 mg PREMARIN<sup>TM</sup>) gedurende 28 dagen, verhoogde de gemiddelde steady-state  $AUC_{0-24hr}$  van ongeconjugeerd oestron (41%), equiline (76%), en 17- $\beta$ -oestradiol (22%). Het effect van de aanbevolen chronische doses etoricoxib (30, 60 en 90 mg) is niet onderzocht. De effecten van etoricoxib 120 mg op de blootstelling ( $AUC_{0-24hr}$ ) aan deze oestrogene componenten van PREMARIN waren minder dan de helft van de effecten die werden waargenomen wanneer PREMARIN alleen werd toegediend en de dosis werd verhoogd van 0,625 tot 1,25 mg. De klinische significantie van deze verhogingen is onbekend en hogere doseringen van PREMARIN werden niet onderzocht in combinatie met etoricoxib. Deze verhogingen van de oestrogene concentratie moeten in overweging worden genomen bij het selecteren van post-menopauzale hormoontherapie voor gebruik met etoricoxib omdat de toename van de blootstelling aan oestrogenen het risico op bijwerkingen geassocieerd met HST zou kunnen verhogen.

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

*Digoxine:* Etoricoxib 120 mg, eenmaal daags gedurende 10 dagen toegediend aan gezonde vrijwilligers, veranderde de stabiele toestand plasma- $AUC_{0-24hr}$  of renale eliminatie van digoxine

niet. Er was een toename in digoxine  $C_{\max}$  (ongeveer 33%). Deze stijging 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 menselijke sulfotransferase-activiteit, met name SULT1E1, en er is aangetoond dat het de serumconcentraties van ethinylestradiol verhoogt. Hoewel kennis over effecten van meerdere sulfotransferasen momenteel beperkt is en de klinische gevolgen voor veel geneesmiddelen nog steeds worden onderzocht, kan het verstandig zijn om voorzichtig te zijn bij het gelijktijdig toedienen van etoricoxib met andere geneesmiddelen die voornamelijk worden gemetaboliseerd door menselijke sulfotransferasen (bijv. oraal salbutamol en minoxidil).

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

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

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

De belangrijkste route van etoricoxib-metabolisme is afhankelijk van CYP-enzymen. CYP3A4 lijkt *in vivo* bij te dragen aan het metabolisme van etoricoxib. *In vitro* studies geven aan dat CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 en CYP2C19 ook de belangrijkste metabole route kunnen katalyseren, maar hun kwantitatieve rollen zijn niet *in vivo* onderzocht.

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

*Voriconazol en Miconazol*: Gelijktijdige toediening van ofwel orale voriconazol of topische orale miconazolgel, sterke CYP3A4-remmers, met etoricoxib veroorzaakte een lichte verhoging van de blootstelling aan etoricoxib, maar wordt niet beschouwd als klinisch betekenisvol gebaseerd op gepubliceerde gegevens.

*Rifampicine*: Gelijktijdige toediening van Etoricoxib met rifampicine, een krachtige inductor van CYP-enzymen, produceerde een 65% afname in etoricoxib-plasmaconcentraties. Deze interactie kan leiden tot het terugkeren van symptomen als etoricoxib gelijktijdig is toegediend met rifampicine. Hoewel deze gegevens een verhoging van de dosis kan suggereren, zijn doseringen van etoricoxib die hoger zijn dan die vermeld voor elke indicatie 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 blootgestelde zwangerschappen beschikbaar. hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). De potentiële risico's voor de mens tijdens zwangerschap zijn onbekend. Net als andere geneesmiddelen die de prostaglandinesynthese



remmen, kan etoricoxib tijdens het laatste trimester baarmoederinertie en voortijdige sluiting van de ductus arteriacus veroorzaken. Etoricoxib is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Als een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling, dient etoricoxib worden stopgezet.

#### *Borstvoeding*

Het is niet bekend of etoricoxib wordt uitgescheiden in de moedermelk. Etoricoxib wordt uitgescheiden in de melk van zogende ratten. 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 mogen geen autorijden of machines bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### *Samenvatting van het veiligheidsprofiel*

In klinische studies is de veiligheid van etoricoxib geëvalueerd bij 9.295 individuen, inclusief 6.757 patiënten met artrose, RA, chronische pijn in de onderrug of spondylitis ankylopoetica (ongeveer 600 patiënten met artrose of RA werden gedurende één jaar of langer behandeld).

In klinisch studies was het bijwerkingenprofiel ongeveer gelijk voor patiënten met artrose of RA die gedurende één jaar of langer met etoricoxib werden behandeld.

In een klinische studie naar acute jichtartritis werden patiënten behandeld met etoricoxib 120 mg eenmaal daags gedurende acht dagen. Het bijwerkingenprofiel in dit onderzoek was over het algemeen vergelijkbaar met dat in de gecombineerde onderzoeken voor artrose, RA en chronische pijn in de onderrug.

In een programma over cardiovasculaire veiligheid met samengevoegde gegevens van drie actieve, vergelijkende, gecontroleerde studies, werden 17.412 patiënten met artrose of RA behandeld met etoricoxib (60 mg of 90 mg) gedurende een gemiddelde tijdsduur van ongeveer 18 maanden. De veiligheidsgegevens en details van dit programma zijn gepresenteerd 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 de gecombineerde onderzoeken naar artrose, RA en chronische pijn in de onderrug.

#### *Overzicht van bijwerkingen in tabelvorm*

De volgende bijwerkingen werden gemeld bij een incidentie hoger dan placebo in klinische studies bij patiënten met artrose, RA, chronische pijn in de onderrug of spondylitis ankylopoetica behandeld met etoricoxib 30 mg, 60 mg of 90 mg tot de aanbevolen dosis gedurende maximaal 12 weken; in de MEDAL-programma-studies gedurende maximaal 3½ jaar; in kortetermijnstudies naar acute pijn gedurende maximaal 7 dagen; of nadat het op de markt is gebracht (zie Tabel 1):

**Tabel 1:**

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Bijwerkingen</b>	<b>Frequentie*</b>
<b><i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i></b>	Alveolaire osteïtis	Vaak
	Gastro-enteritis, bovenste luchtweginfectie, urineweginfectie	Soms
<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>	Anemie (voornamelijk geassocieerd met gastro-intestinale bloedingen), leukopenie en trombocytopenie	Soms
<b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>	Overgevoeligheid <sup>‡</sup> <sup>β</sup>	Soms
	Angio-oedeem/anafylactische/anafylatoïde reacties, waaronder shock <sup>‡</sup>	Zelden
<b><i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i></b>	Oedeem/vochtretentie	Vaak
	Toename of afname van de eetlust, gewichtstoename	Soms
<b><i>Psychische stoornissen</i></b>	Angst, depressie, verminderde mentale scherpzinnigheid, hallucinaties <sup>‡</sup>	Soms
	Verwardheid <sup>‡</sup> , rusteloosheid <sup>‡</sup>	Zelden
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>	Duizeligheid, hoofdpijn	Vaak
	Dysgeusie, slaapstoornis, paresthesie/hypesthesie, slaperigheid	Soms
<b><i>Oogaandoeningen</i></b>	Wazig zicht, conjunctivitis	Soms
<b><i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i></b>	Oorsuizen, draaierigheid	Soms
<b><i>Hartaandoeningen</i></b>	Hartkloppingen, aritmie <sup>‡</sup>	Vaak
	Atriumfibrillatie, tachycardie <sup>‡</sup> , congestief hartfalen, niet-specifieke ECG-veranderingen, angina pectoris <sup>‡</sup> , myocardinfarct <sup>§</sup>	Soms
<b><i>Bloedvataandoeningen</i></b>	Hypertensie	Vaak
	Blozen, cerebrovasculair accident <sup>§</sup> , transiënte ischemische aanval, hypertensieve crisis <sup>‡</sup> , vasculitis <sup>‡</sup>	Soms
<b><i>Ademhalingsstelsel-, borstkast- en mediastinumaandoeningen</i></b>	Bronchospasme <sup>‡</sup>	Vaak
	Hoesten, kortademigheid, epistaxis	Soms

<b>Maagdarmstoornissen</b>	Abdominale pijn	Zeer vaak
	Constipatie, flatulentie, gastritis, maagzuur/zure reflux, diarree, dyspepsie/epigastrische pijn, misselijkheid, braken, slokdarmontsteking, mondzweer	Vaak
	Opgezette buik, veranderd ontlastingspatroon, droge mond, gastroduodenale ulcus, maagzweren t.g.v. maagsap inclusief gastrointestinale perforatie en bloeding, prikkelbaredarmsyndroom, pancreatitis <sup>‡</sup>	Soms
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Verhoging van ALAT en ASAT	Vaak
	Hepatitis <sup>‡</sup>	Zelden
	Leverfalen <sup>‡</sup> , geelzucht <sup>‡</sup>	Zelden
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Ecchymose	Vaak
	Gezichtsoedeem, jeuk, huiduitslag, erytheem <sup>‡</sup> , netelroos <sup>‡</sup>	Soms
	Stevens-Johnson syndroom <sup>‡</sup> , toxische epidermale necrolyse <sup>‡</sup> , vastgelegde geneesmiddeleruptie <sup>‡</sup>	Zelden
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	Spijkrampen /spierspasmen, musculoskeletale pijn/stijfheid	Soms
<b>Nier - en urinewegaandoeningen</b>	Proteïnurie, verhoogd serumcreatinine, nierfalen/nierinsufficiëntie <sup>‡</sup> (zie paragraaf 4.4)	Soms
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Asthenie/vermoeidheid, griepachtige ziekte	Vaak
	Pijn op de borst	Soms
<b>Onderzoeken</b>	Verhoogd bloedureum stikstof, verhoogde creatinefosfokinase, hyperkaliëmie, verhoogd urinezuur	Soms
	Verlaagd natriumgehalte in het bloed	Zelden

\* Frequentie: gedefinieerd voor elke bijwerking met de term voor het aantal gerapporteerde gevallen in de database van de klinische studies: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), Vaak ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), Soms ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ), Zelden ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1000$ ), Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

‡ Deze bijwerking werd vastgesteld nadat het op de markt is gebracht. De gerapporteerde frequentie is geschat op basis van de hoogste waargenomen frequentie over klinischestudiegegevens welke werden samengevoegd naar aanwijzing en goedgekeurde dosering.

†De frequentie categorie "zelden" werd gedefinieerd volgens de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) richtlijn (rev. 2 september 2009) op basis van een geschatte bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval voor 0 gevallen gezien het aantal proefpersonen behandeld met Etoricoxib in de analyse van de Fase III gegevens samengevoegd naar dosering en indicatie (n=15.470).

‡ Overgevoeligheid bevat de termen "allergie", "geneesmiddelenallergie", "overgevoeligheid voor geneesmiddelen", "overgevoeligheid", "overgevoeligheid NNO", "overgevoelighedsreacties" en "niet specifieke allergie".

§ Gebaseerd op analyses van langlopende placebo en actief gecontroleerde klinische studies zijn selectieve COX-2-remmers zijn geassocieerd met een verhoogd risico op ernstige trombotische arteriële voorvallen inclusief myocardinfarct en beroerte. De absolute risicoverhoging voor dergelijke voorvallen zal waarschijnlijk niet meer bedragen dan 1% per jaar op basis van bestaande gegevens (soms).

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld in samenhang met het gebruik van NSAID's en kennen niet worden uitgesloten voor etoricoxib: 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

### **4.9 overdosering**

In klinische studies resulteerden de toediening van enkelvoudige doseringen van etoricoxib tot maximaal 500 mg en meervoudige doseringen tot maximaal 150 mg/dag gedurende 21 dagen niet in significante toxiciteit. Er zijn meldingen geweest van acute overdosering met etoricoxib, hoewel in de meeste gevallen geen bijwerkingen werden gemeld. De meest frequent waargenomen bijwerkingen waren in overeenstemming waren met het veiligheidsprofiel voor etoricoxib (bijvoorbeeld gastro-intestinale voorvallen, cardiorenale voorvallen).

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: Ontstekingsremmende en reumabestrijdende producten, niet-steroiden, coxibs, ATC-code: MO1 AH05*

### Werkingsmechanisme

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

Tijdens klinische farmacologische studies produceerde Etoricoxib dosisafhankelijke remming van COX-2 zonder remming van COX-1 in doses tot 150 mg per dag. Etoricoxib remde de gastrische prostaglandinesynthese niet en had geen effect op de functie van de bloedplaatjes.

Cyclo-oxygenase is verantwoordelijk voor het genereren van prostaglandinen. Twee isovormen, COX-1 en COX-2, zijn geïdentificeerd. COX-2 is de isovorm van het enzym waarvan aangetoond is dat het wordt geïnduceerd door pro-inflammatoire stimuli en waarvan is verondersteld dat het 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 arteriosus, regulering van de nierfunctie, functies binnen het centraal zenuwstelsel (koortsinductie, waarneming van pijn en 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 (OA) bood etoricoxib 60 mg eenmaal daags significante verbetering van de pijn en ziektestatus beoordeeld door de patiënt. Deze gunstige effecten werden reeds op de tweede dag van de therapie waargenomen en gedurende 52 weken gehandhaafd. 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 30 mg dosis is niet onderzocht bij artrose van de handen.

Bij patiënten met reumatoïde artritis (RA) gaven etoricoxib 60 mg en 90 mg eenmaal daags beide een significante verbetering van de pijn, ontsteking en mobiliteit. In studies, die de dosis van 60 mg en 90 mg evalueerden, hielden deze gunstige effecten gedurende de behandelingsperiode van 12 weken aan. In een studie, waarbij de 60 mg dosis werd vergeleken met de 90 mg dosis, waren zowel etoricoxib 60 mg eenmaal daags en 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 met aanvallen van acute jichtartritis, 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 wervelkolompijn, -ontsteking, -stijfheid en -functie. Het klinisch gunstige effect van etoricoxib werd al op de tweede dag van de therapie waargenomen na aanvang van de

behandeling 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 60 mg dagelijks gedurende 6 weken, verbeterde de dosisverhoging naar 90 mg dagelijks 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 van patiënten met matige pijn bij baseline, liet etoricoxib 90 mg een soortgelijke pijnstillende werking 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 gemiddelde 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 5.700 RA-patiënten, die dagelijks werden behandeld met 60 mg etoricoxib (artrose), 90 mg etoricoxib (artrose en RA) of 150 mg diclofenac dagelijks gedurende een gemiddelde periode van 20,3 maanden (maximaal 42,3 maanden, mediaan 21,3 maanden). In dit onderzoek werden alleen ernstige bijwerkingen en stopzettingen ten gevolge van bijwerkingen vastgelegd.

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

In het gepoolde MEDAL-programma werden 34.701 patiënten met artrose of RA gemiddeld 17,9 maanden behandeld (maximaal 42,3 maanden, mediaan 16,3 maanden), waarbij ongeveer 12.800 patiënten langer dan 24 maanden werden behandeld. De deelnemende patiënten hadden bij baseline een breed scala aan risicofactoren op gastro-intestinaal of cardiovasculair gebied. Patiënten die 6 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.

### Algemene veiligheid:

Tussen etoricoxib en diclofenac bestond geen significant verschil voor wat betreft het aantal trombotische cardiovasculaire voorvallen. 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 bijwerkingen (bestaande uit cardiale, cerebrovasculaire en perifere-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.

<b>Tabel 2: Aantal bevestigde Trombo-cv-gebeurtenissen (gepooled MEDAL-programma)</b>			
	<b>Etoricoxib (N=16819) 25.836 Patiënt-jaren</b>	<b>Diclofenac (N=16483) 24.766 Patiënt-jaren</b>	<b>Vergelijking tussen behandelingen</b>
	<b>Aantal<sup>†</sup> (95% BI)</b>	<b>Aantal<sup>†</sup> (95% BI)</b>	<b>Relatieve risico (95% BI)</b>
<b>Bevestigde ernstige trombotische cardiovasculaire bijwerkingen</b>			
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)
<b>Bevestigde cardiale gebeurtenissen</b>			
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)
<b>Bevestigde cerebrovasculaire gebeurtenissen</b>			
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)
<b>Bevestigde perifere vasculaire gebeurtenissen</b>			
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)
<sup>†</sup> 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 gastro-intestinale 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), 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  $\geq$  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 klinische studies buiten de onderzoeken van het MEDAL-programma, zijn ongeveer 3100 patiënten 12 weken of langer met etoricoxib  $\geq$  60 mg/dag behandeld. Er was geen waarneembaar verschil in de frequentie van bevestigde ernstige trombotische cardiovasculaire gebeurtenissen tussen patiënten die etoricoxib  $\geq$  60 mg, placebo of andere NSAID's dan naproxen kregen. Echter de frequentie van deze gebeurtenissen 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 selectieve COX-2-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 tweemaal daags), naproxen (500 mg tweemaal daags) 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 metabolische route, namelijk de omzetting in het 6'-hydroxymethylderivaat, wordt gekatalyseerd door CYP-enzymen. CYP3A4 lijkt *in vivo* bij te dragen aan het metabolisme van etoricoxib. Uit *in vitro* studies blijkt dat CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 en CYP2C19 ook de belangrijkste metabole route kunnen katalyseren, maar hun kwantitatieve rollen ervan zijn niet *in vivo* onderzocht.

Er zijn bij de mens 5 metaboliëten geïdentificeerd. De belangrijkste metaboliëte is de 6'-carboxylzuurderivaat van etoricoxib die gevormd wordt door verdere oxidatie van de 6'-hydroxymethylderivaat. Deze belangrijkste metaboliëten vertoonden geen meetbare activiteit of waren slechts zwak actief als COX-2-remmers. Geen van deze metaboliëten remde COX-1.

### *Eliminatie*

Na toediening van een eenmalige intraveneuze dosis van 25 mg radioactief gemerkt etoricoxib aan gezonde vrijwilligers werd 70% van de radioactiviteit in de urine teruggevonden en 20% in de feces, meestal als metaboliëten. 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 zeven 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.

*Leverinsufficiëntie:* patiënten met lichte leverinsufficiëntie (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 leverinsufficiëntie (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 leverinsufficiëntie (Child- Pugh-score  $\geq 10$ ) (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

*Nierinsufficiëntie:* de farmacokinetiek van een eenmalige dosis 120 mg etoricoxib bij patiënten met matige tot ernstige 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).

*Pediatrische patiënten:* 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 preklinische onderzoek bleek etoricoxib niet genotoxisch is. 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:*

Microkristallijne cellulose (E460)  
Calciumwaterstoffosfaat (watervrij)  
Croscarmellose natrium  
Magnesiumstearaat (E572)

*Tabletomhulling:*

Hypromellose (E464)  
Lactosemonohydraat  
Titaniumdioxide (E171)  
Triacetine (E1518)  
Carnaubawas (E903)

Kleurstoffen

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

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

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

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

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

Blisterverpakking van Alu/PVC

#### **30 mg, 60 mg, 90 mg:**

Verpakkingsgrootten van 28, 98 tabletten.

#### **120 mg:**

Verpakkingsgrootten van 7, 28 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 . Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Strides Pharma (Cyprus) Limited,  
Themistokli Dervi, 3, Julia House,  
1st Floor, Nicosia, 1066, Cyprus

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

Etoricoxib Strides 30 mg filmomhulde tabletten	RVG 119527
Etoricoxib Strides 60 mg filmomhulde tabletten	RVG 119528
Etoricoxib Strides 90 mg filmomhulde tabletten	RVG 119529
Etoricoxib Stridess 120 mg filmomhulde tabletten	RVG 119530

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 5 maart 2018

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 3, 4.4, 6.1, 6.3 en 6.5: 26 september 2024