

For submission purpose only: French Africa Market

For the use of a registered physician or a laboratory only

ETOSTRI™ 60 **ETOSTRI™ 90** **ETOSTRI™ 120**

Etoricoxib Tablets 60 mg | Etoricoxib Tablets 90 mg | Etoricoxib Tablets 120 mg

Composition:

Each film-coated tablet contains:

Etoricoxib 60/90/120mg

Excipients: Anhydrous calcium hydrogen phosphate, Microcrystalline Cellulose, Croscarmellose sodium, Povidone K 30, Magnesium stearate and Iron oxide red Lake.

Indications:

Etoricoxib is indicated in adults and adolescents 16 years of age and older for the symptomatic relief of osteoarthritis (OA), rheumatoid arthritis (RA), ankylosing spondylitis, and pain and signs of inflammation associated with acute gouty arthritis.

Pharmacology

Pharmacotherapeutic group:

• Anti-inflammatory and antirheumatic products, non-steroids, coxibs, ATC code: M01AH05

Pharmacodynamics

• Etoricoxib is a highly selective inhibitor of cyclooxygenase-2 (COX-2). During the studies of clinical pharmacology, Etoricoxib produced a dose-dependent inhibition of the COX-2, without inhibition of COX-1 in doses up to 150 mg per day. Etoricoxib did not inhibit gastric prostaglandin synthesis and had no effect on platelet function.

Pharmacokinetics

Absorption:

• Etoricoxib administered by the oral route is well absorbed. The absolute bioavailability is approximately 100%. After 120 mg once daily dosing to steady state, the peak plasma concentration (geometric mean C_{max} = 3.6 µg/ml) was observed at approximately 1 hour (T_{max}) after administration to fasted adults.

• The geometric mean area under the curve (AUC 0-24hr) was 37.8 µg·hr/ml. The pharmacokinetics of Etoricoxib are linear across the clinical dose range.

• Dosing with food (a high-fat meal) had no effect on the extent of absorption of Etoricoxib after administration of a 120-mg dose. The rate of absorption was affected, resulting in a 36% decrease in C_{max} and an increase in T_{max} by 2 hours. These data are not considered clinically significant. In clinical trials, Etoricoxib was administered without regard to food intake.

Distribution:

• Etoricoxib is approximately 92% bound to human plasma protein over the range of concentrations of 0.05 to 5 µg/ml. The volume of distribution (V_d) at steady state is approximately 120 liters in human.

Metabolism:

• Etoricoxib is extensively metabolized with <1% of a dose recovered in urine as the parent drug. The major route of metabolism to form the 6'-hydroxymethyl derivative is catalyzed by CYP enzymes. CYP3A4 appears to contribute to the metabolism of Etoricoxib in vivo. In vitro studies indicate that CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 and CYP2C19 also can catalyze the main metabolic pathway, but their quantitative roles in vivo have not been studied.

Elimination:

• Following administration of a single 25-mg radio labelled intravenous dose of Etoricoxib to healthy subjects, 70% of radioactivity was recovered in urine and 20% in faeces, mostly as metabolites. Less than 2% was recovered as unchanged drug. Elimination of Etoricoxib occurs almost exclusively through metabolism followed by renal excretion.

Contra indications:

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- Active peptic ulceration or active Gastro-Intestinal (GI) bleeding.
- Patients who, after taking acetylsalicylic acid or NSAIDs including COX-2 (cyclooxygenase-2) inhibitors, experience bronchospasm, acute rhinitis, nasal polyps, angioneurotic edema, urticaria, or allergic-type reactions.
- Pregnancy and lactation
- Severe hepatic dysfunction (serum albumin <25 g/l or Child-Pugh score ≥10)
- Estimated renal creatinine clearance <30 ml/min Congestive Heart Failure (NYHA II-IV)

Adverse Effects:

• Common adverse reactions reported are dizziness, headache, oedema/fluid retention, hypertension, alveolar osteitis, palpitations, arrhythmia, bronchospasm, constipation, flatulence, gastritis, heartburn/acid reflux, diarrhoea, dyspepsia/epigastric discomfort, nausea, vomiting, oesophagitis, oral ulcer, asthenia/fatigue, flu-like disease.

Warnings and Precautions

Gastrointestinal effects:

• Upper gastrointestinal complications [perforation, ulcer or bleeding], some of them resulting in fatal outcome, have occurred in patients treated with Etoricoxib.

Cardiovascular effects:

• Clinical trials suggest that the selective COX-2 inhibitor class of drugs may be associated with a risk of thrombotic events (especially myocardial infarction (MI) and stroke), relative to placebo and some NSAIDs.

Renal effects:

• Renal prostaglandins may play a compensatory role in the maintenance of renal perfusion. Therefore, under conditions of compromised renal perfusion, administration of Etoricoxib may cause a reduction in prostaglandin formation and secondarily in renal blood flow.

• Fluid retention, oedema and hypertension: As with other medicinal products known to inhibit prostaglandin synthesis, fluid retention, oedema and hypertension have been observed in patients taking Etoricoxib.

Hepatic effects:

• Elevations of alanine aminotransferase (ALT) and/or aspartate aminotransferase (AST) (approximately three or more times the upper limit of normal) have been reported in approximately 1% of patients in clinical trials treated for up to one year with Etoricoxib 30, 60 and 90 mg daily.

Drug Interactions:

• Pharmacodynamic interactions with Oral Anticoagulants, Diuretics, ACE inhibitors and Angiotensin II Antagonists, Acetylsalicylic Acid, Cyclosporin and tacrolimus.

• Etoricoxib interacts with pharmacokinetics of lithium, methotrexate, oral contraceptives, prednisone/prednisolone, digoxin, rifampicin.

Pregnancy and breast-feeding:

Pregnancy:

• No clinical data on exposed pregnancies are available for Etoricoxib. Studies in animals have shown reproductive toxicity. The potential for human risk in pregnancy is unknown. Etoricoxib, as with other medicinal products inhibiting prostaglandin synthesis, may cause uterine inertia and premature closure of the ductus arteriosus during the last trimester. Etoricoxib is contraindicated in pregnancy. If a woman becomes pregnant during treatment, Etoricoxib must be discontinued.

Breast-feeding:

• It is not known whether Etoricoxib is excreted in human milk. Women who use Etoricoxib must not breast feed.

Dosage and administration:

• As the cardiovascular risks of Etoricoxib may increase with dose and duration of exposure, the shortest duration possible and the lowest effective daily dose should be used. The patient's need for symptomatic relief and response to therapy should be re-evaluated periodically, especially in patients with osteoarthritis

• **Osteoarthritis:** The recommended dose is 30 mg once daily. In some patients with insufficient relief from symptoms, an increased dose of 60 mg once daily may increase efficacy. In the absence of an increase in therapeutic benefit, other therapeutic options should be considered.

• **Rheumatoid arthritis:** The recommended dose is 60 mg once daily.

• **Ankylosing spondylitis:** The recommended dose is 60 mg once daily.

• **Acute gouty arthritis:** The recommended dose is 120 mg once daily. In clinical trials for acute gouty arthritis, Etoricoxib was given for 8 days.

Doses greater than those recommended for each indication have either not demonstrated additional efficacy or have not been studied. Therefore:

- The dose for OA should not exceed 60 mg daily.
- The dose for rheumatoid arthritis (RA) and ankylosing spondylitis should not exceed 90 mg daily.
- The dose for osteoarthritis should not exceed 60 mg daily.
- The dose for acute gout should not exceed 120 mg daily, limited to a maximum of 8 days treatment.

Mode of administration:

• Etoricoxib is administered orally and may be taken with or without food.

Special populations:

- Elderly patients: No dosage adjustment is necessary for elderly patients. As with other drugs, caution should be exercised in elderly patients.
- Patients with hepatic impairment: Regardless of indication, in patients with mild hepatic dysfunction (Child-Pugh score 5-6) a dose of 60 mg once daily should not be exceeded. In patients with moderate hepatic dysfunction (Child-Pugh score 7-9), regardless of indication, the dose of 30 mg once daily should not be exceeded.
- Clinical experience is limited particularly in patients with moderate hepatic dysfunction and caution is advised. There is no clinical experience in patients with severe hepatic dysfunction (Child-Pugh score ≥10); therefore, its use is contra-indicated in these patients.
- **Patients with renal impairment:** No dosage adjustment is necessary for patients with creatinine clearance 230 ml/min. The use of Etoricoxib in patients with creatinine clearance <30 ml/min is contra-indicated.
- **Pediatric population:** Etoricoxib is contra-indicated in children and adolescents under 16 years of age.

Overdose:

• In clinical studies, the administration of single doses of Etoricoxib ranging up to 500 mg and multiple doses up to 150 mg / day for 21 days resulted in no significant toxicity.

• There have been reports of acute overdose with Etoricoxib, although the adverse effects are not reported in the majority of cases. The most frequent adverse events observed were consistent with the safety profile for the Etoricoxib (for example, the gastrointestinal events, cardiorenal events).

• In the case of overdose, it is reasonable to use the measures of usual support, for example, remove the material not absorbed from the gastrointestinal tract, clinical supervision, and institute supportive therapy, if necessary.

• Etoricoxib is not dialysable by hemodialysis; it is not known if the Etoricoxib is dialyzable by peritoneal dialysis.

Storage:

Store below 30°C. Protect from light and moisture. Keep out of reach of children.

Presentation:

ETOSTRI 60/90/120 is available in Alu-PVC blister pack of 3 x 10's tablets packaged in a box with the package leaflet.

Pour l'utilisation d'un médecin ou d'un laboratoire uniquement

ETOSTRI 60 **ETOSTRI 90** **ETOSTRI 120**

Étoricoxib Comprimés 60 mg | Étoricoxib Comprimés 90 mg | Étoricoxib Comprimés 120 mg

Composition :

Chaque comprimé pelliculé contient :

Étoricoxib 60/90/120 mg

Excipients: Hydrogénophosphate de calcium anhydre, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, povidone K 30, stéarate de magnésium et laque oxyde de fer rouge.

Indications :

• L'étoricoxib est indiqué chez les adultes et les adolescents de 16 ans et plus pour le soulagement symptomatique de l'ostéoartrite (OA), les douleurs et les signes d'inflammation associés à l'arthrite goutteuse aiguë.

Groupe pharmacothérapeutique :

• Produits anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, coxibs, code ATC : M01AH05

Pharmacodynamique

• L'étoricoxib est un inhibiteur hautement sélectif de la cyclooxygénase-2 (COX-2). Au cours des études de pharmacologie clinique, l'étoricoxib a entraîné une inhibition dose-dépendante de la COX-2, sans inhibition de la COX-1 à des doses allant jusqu'à 150 mg par jour. L'étoricoxib n'a pas inhibé la synthèse des prostaglandines gastriques et n'a eu aucun effet sur la fonction plaquettaire.

Pharmacocinétique

Absorption :

• L'étoricoxib administré par voie orale est bien absorbé. La biodisponibilité absolue est d'environ 100%. Après l'administration un-quotidienne de 120 mg à l'état d'équilibre, la concentration plasmatique maximale (moyenne géométrique de la C_{max} = 3,6 µg/ml) a été observée environ 1 heure (T_{max}) après l'administration à des adultes à jeun.

• La moyenne géométrique de l'aire sous la courbe (ASC 0-24h) était de 37,8 µg·hr/ml. La pharmacocinétique de l'étoricoxib est linéaire sur toute la gamme des doses cliniques.

• L'administration avec de la nourriture (un repas riche en matières grasses) n'a eu aucun effet sur le degré d'absorption de l'étoricoxib après l'administration d'une dose de 120 mg. Le taux d'absorption a été affecté, provoquant une diminution de la C_{max} de 36% et une augmentation du T_{max} de 2 heures. Ces données ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Au cours des essais cliniques, l'étoricoxib a été administré sans tenir compte de la consommation de nourriture.

Distribution :

• L'étoricoxib est lié aux protéines plasmatiques humaines à environ 92% sur une gamme de concentrations de 0,05 à 5 µg/ml. Le volume de distribution (V_d) est d'environ 120 litres chez les humains.

Métabolisme :

• L'étoricoxib est largement métabolisé avec < 1% d'une dose récupérée dans l'urine sous forme de molécule mère. La principale voie du métabolisme pour former le dérivé 6'-hydroxyméthyle est catalysée par les enzymes des CYP. Le CYP3A4 semble contribuer au métabolisme d'étoricoxib in vivo. Les études in vivo indiquent que le CYP2D6, le CYP2C9, le CYP1A2 et le CYP2C19 peuvent également catalyser la voie métabolique principale, mais leurs rôles quantitatifs in vivo n'ont pas été étudiés.

Élimination :

• Après l'administration d'une dose intraveineuse unique de 25 mg d'étoricoxib radiomarqué à des sujets en bonne santé, 70% de la radioactivité a été récupérée dans l'urine et 20% dans les selles, principalement sous forme de métabolites. Moins de 2% ont été récupérés sous forme de médicament inchangé. L'élimination d'étoricoxib s'effectue presque exclusivement par le métabolisme suivi par une excrétion rénale.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Ulcère gastroduodénal actif ou hémorragie gastro-intestinale (GI) active.
- Les patients qui, après avoir pris de l'acide acétylsalicylique ou des AINS, y compris les inhibiteurs de la COX-2 (cyclooxygénase-2), présentent un bronchospasme, une rhinite aiguë, des polypes nasaux, un œdème angioneurotique, de l'urticaire ou des réactions de type allergique.
- Grossesse et allaitement
- Dysfonction hépatique grave (albumine sérique < 25 g/l ou score ≥10 de Child-Pugh)
- Clairance rénale estimée de la créatinine < 30 ml/min Insuffisance cardiaque congestive (II-IV de la NYHA)

Effets indésirables :

• Les effets indésirables fréquemment rapportés sont : étourdissements, mal de tête, œdème / rétention hydrique, hypertension, ostéite alvéolaire, palpitations, arythmie, bronchospasme, constipation, flatulence, gastrite, brûlures d'estomac / reflux acide, diarrhée, dyspepsie / gêne épigastrique, nausées, vomissement, oesophagite, ulcère buccal, asthénie / fatigue, maladie ressemblant à la grippe.

Mises en garde et précautions

Les patients à risques sont ceux qui prennent une dose élevée d'étoricoxib pendant une longue période. Si vous présentez des antécédents d'ulcère gastroduodénal, ou des facteurs de risque de maladie cardiaque ou d'accident vasculaire cérébral, tels que le diabète, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie ou le tabagisme, votre médecin devra évaluer les bénéfices et les risques globaux avant de décider si l'étoricoxib vous convient.

Effets gastro-intestinaux :

• Des complications gastro-intestinales supérieures (perforations, ulcères ou hémorragies), dont certaines ayant eu une issue fatale, se sont produites chez des patients traités par étoricoxib.

Effets cardiovasculaires :

• Les essais cliniques suggèrent que la classe des inhibiteurs sélectifs de la COX-2 pourrait être associée à un risque d'événements thrombotiques (en particulier infarctus du myocarde (IM) et accident vasculaire cérébral), par rapport au placebo et à certains AINS.

Effets rénaux :

• Les prostaglandines rénales peuvent jouer un rôle compensatoire dans le maintien de la perfusion rénale. Par conséquent, en cas de perfusion rénale compromise, l'administration d'étoricoxib peut provoquer une réduction de la formation de prostaglandines et, secondairement, du débit sanguin rénal.

• Rétention hydrique, œdème et hypertension : Comme avec d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, des cas de rétention hydrique, d'œdème et d'hypertension ont été observés chez des patients prenant de l'étoricoxib.

Effets hépatiques :

• Des élévations de l'alanine aminotransférase (ALAT) et / ou de l'aspartate aminotransférase (ASAT) (environ trois fois ou plus la limite supérieure de la normale) ont été rapportées chez environ 1% des patients inclus dans les essais cliniques et traités pendant un an par Étoricoxib à raison de 30, 60 et 90 mg par jour.

Interactions médicamenteuses :

• Interactions pharmacodynamiques avec les anticoagulants oraux, les diurétiques, les inhibiteurs de l'ECA et les antagonistes de l'angiotensine II, l'acide acétylsalicylique, la cyclosporine et le tacrolimus.

• L'étoricoxib interagit avec la pharmacocinétique du lithium, du méthotrexate, des contraceptifs oraux, de la prednisone / prednisolone, de la digoxine, de la rifampicine.

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

• Aucune donnée clinique n'est disponible sur les grossesses exposées à l'étoricoxib. Les études sur les animaux ont montré une toxicité sur la reproduction. Le risque pour l'homme pendant la grossesse est inconnu. L'étoricoxib, comme avec d'autres médicaments inhibant la synthèse des prostaglandines, peut provoquer une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel pendant le dernier trimestre. L'étoricoxib est contre-indiqué pendant la grossesse. Si une femme tombe enceinte pendant le traitement, le traitement par l'étoricoxib doit être arrêté.

Allaitement :

• On ne sait pas si l'étoricoxib est excrété dans le lait maternel. Les femmes qui prennent de l'étoricoxib ne doivent pas allaiter.

Posologie et administration :

• Étant donné que les risques cardiovasculaires de l'étoricoxib peuvent augmenter avec la dose et la durée de l'exposition, il faut utiliser ce médicament à la dose quotidienne efficace la plus faible pendant la plus courte durée possible.

Le besoin d'un soulagement symptomatique et de la réponse au traitement pour le patient doivent être réévalués périodiquement, en particulier chez les patients atteints d'ostéoartrite.

• Ostéoartrite : La dose recommandée est de 30 mg une fois par jour. Chez certains patients qui n'éprouvent pas un soulagement suffisant des symptômes, une augmentation de la dose à 60 mg une fois par jour pourrait augmenter l'efficacité. En l'absence d'une augmentation du bénéfice thérapeutique, d'autres options thérapeutiques devraient être envisagées.

• Polyarthrite rhumatoïde : La dose recommandée est de 60 mg une fois par jour.

• Spondylarthrite ankylosante : La dose recommandée est de 60 mg une fois par jour.

• Arthrite goutteuse aiguë : La dose recommandée est de 120 mg une fois par jour. Dans les essais cliniques sur l'arthrite goutteuse aiguë, l'étoricoxib a été administré pendant 8 jours.

• Les doses supérieures à celles recommandées pour chaque indication n'ont soit pas démontré d'efficacité supplémentaire soit pas été étudiées. Par conséquent :

- La dose pour l'OA ne doit pas dépasser 60 mg par jour.
- La dose pour la polyarthrite rhumatoïde (PR) et la spondylarthrite ankylosante ne doit pas dépasser 90 mg par jour.
- La dose pour l'ostéoartrite ne doit pas dépasser 60 mg par jour.
- La dose pour la goutte aiguë ne doit pas dépasser 120 mg par jour, pour une durée maximale de 8 jours de traitement.

Mode d'administration :

• L'étoricoxib est administré par voie orale et peut être pris avec ou sans nourriture.

Populations particulières :

- Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés. Comme avec d'autres médicaments, il faut faire preuve de prudence chez les patients âgés.
- Patients présentant une insuffisance hépatique : Indépendamment de l'indication, il ne faut pas dépasser une dose de 60 mg une fois par jour chez les patients présentant une dysfonction hépatique légère (score 5-6 de Child-Pugh). Indépendamment de l'indication, il ne faut pas dépasser une dose de 30 mg une fois par jour chez les patients présentant une dysfonction hépatique modérée (score 7-9 de Child-Pugh). L'expérience clinique est limitée, en particulier chez les patients présentant une dysfonction hépatique modérée et, par conséquent, il faut faire preuve de prudence. Il n'existe aucune expérience clinique chez les patients présentant une dysfonction hépatique sévère (score 210 de Child-Pugh) ; par conséquent, son utilisation est contre-indiquée chez ces patients.
- Patients présentant une insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients présentant une clairance de la créatinine 230 ml/min. L'utilisation d'étoricoxib est contre-indiquée chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 30 ml/min.
- Population pédiatrique : L'étoricoxib est contre-indiqué chez les enfants et adolescents de moins de 16 ans.

Surdosage :

• Au cours des études cliniques, l'administration de doses uniques d'étoricoxib allant jusqu'à 500 mg et de doses multiples allant jusqu'à 150 mg/jour pendant 21 jours n'a entraîné aucune toxicité significative.

• Il y a eu des rapports de surdosage aiguë d'étoricoxib, bien que les effets indésirables ne soient pas rapportés dans la majorité des cas. Les effets indésirables les plus fréquemment observés concordent au profil de sécurité de l'étoricoxib (par exemple, événements gastro-intestinaux, événements cardio-rénaux).

• En cas de surdosage, il faut d'utiliser les mesures de soutien habituelles, par exemple, retirer la matière non absorbée du tractus gastro-intestinal, assurer une surveillance clinique et instituer un traitement de soutien, si nécessaire.

• L'étoricoxib n'est pas dialysable par hémodialyse ; on ne sait pas si l'étoricoxib est dialysable par dialyse péritonéale.

Conservation :

• Conserver à une température inférieure à 30°C. Protéger de la lumière et l'humidité. Garder hors de portée des enfants.

Présentation :

• ETOSTRI 60/90/120 est disponible dans un blister Alu-PVC de 3 x 10 comprimés emballé dans une boîte scellée avec la notice.

LISTE I

Ane délivrer que sur ordonnance

A Product of :

Strides Pharma Science Limited
Strides House, Bilekahalli, Bannerghatta Road,
Bangalore – 560076, Karnataka, India.



MPSTR1AETDPLR20R

Un produit de :

Strides Pharma Science Limited
Strides House, Bilekahalli, Bannerghatta Road,
Bangalore – 560076, Karnataka, Inde.



Size: 130 x 320 mm
Front side printing

Size: 130 x 320 mm
Back side printing