

# ETROSIDE® TABLETS

## ETORICOXIB AND THIOCOLCHICOSIDE

### Composition:

Each film coated Tablet contains:  
Etoricoxib 60mg.  
Thiocolchicoside 4mg.

### Pharmacology:

Etoricoxib is a new COX-2 selective inhibitor. It's selectively inhibits isoform 2 of cyclo-oxygenases enzyme (COX-2) thus reducing prostaglandins (PGs) generation from arachidonic acid. Cyclooxygenase is responsible for generation of prostaglandins. Two isoforms, COX-1 and COX-2, have been identified. COX-2 is the isoform of the enzyme that has been shown to be induced by pro-inflammatory stimuli and has been postulated to be primarily responsible for the synthesis of prostanoid mediators of pain, inflammation, and fever. COX-2 is also involved in ovulation, implantation and closure of the ductus arteriosus, regulation of renal function, and central nervous system functions (fever induction, pain perception and cognitive function). It may also play a role in ulcer healing. COX-2 has been identified in tissue around gastric ulcers in man but its relevance to ulcer healing has not been established.

Thiocolchicoside, a semi-synthetic derivative of the naturally occurring compound Colchicoside with a relaxant effect on skeletal muscle, has been found to displace both [3H] gamma-amino butyric acid ([3H]GABA) and [3H]strychnine binding, suggesting an interaction with both GABA and strychnine-sensitive glycine receptors.

### Pharmacokinetics:

Orally administered etoricoxib is well absorbed. The absolute bioavailability is approximately 100%. Following 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<sub>0-24hr</sub>) was 37.8 µg·hr/ml. The pharmacokinetics of etoricoxib are linear across the clinical dose range. 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 at steady state ( $V_{dss}$ ) was approximately 1,20l in humans

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.

Elimination of Etoricoxib occurs almost exclusively through metabolism followed by renal excretion.

After oral administration, no thiocolchicoside is detected in plasma. Only two metabolites are observed: The pharmacologically active metabolite SL.18.0740 and an inactive metabolite SL.59.0955. For both metabolites, maximum plasma concentrations occur 1hour after thiocolchicoside administration. After a single oral dose of 8 mg of thiocolchicoside the  $C_{max}$  and AUC of SL.18.0740 are about 60 ng/mL and 130 ng·h/mL, respectively. For SL.59.0955 these values are much lower:  $C_{max}$  around 13 ng/mL, and AUC ranging from 15.5 ng·h/mL (until 3h) to 39.7 ng·h/mL (until 24h).

Thiocolchicoside is first metabolized into aglycon 3-demethylthiocolchicine. This step mainly occurs by intestinal metabolism explaining the lack of circulating unchanged thiocolchicoside by this route of administration. Aglycon 3-demethylthiocolchicine is then glucuroconjugated into SL.18.0740 which has equipotent pharmacological activity to thiocolchicoside and thus supports the pharmacological activity after oral administration of thiocolchicoside. SL.59.0955 is also demethylated into didemethyl-thiocolchicine. The metabolites are mainly excreted in feces (79%) while urinary excretion represents only 20%. No unchanged thiocolchicoside is excreted either in urine or feces.

### Indications:

Etoricide tablets are medically used to treat orthopedic, traumatological and rheumatologic disorders as well as to treat muscle spasms. It is also used to control pain and swelling suffered by individuals with the following condition.

- Rheumatoid arthritis
- Osteoarthritis
- Ankylosing spondylitis
- Chronic low back pain
- Acute pain and gout
- Degenerative vertebral disorders
- Torticollis
- Dorsal pain
- Low back pain
- Traumatological disorders
- Neurological disorders

### Dosage & Administration:

Method of administration: For oral administration.

Osteoarthritis and other painful muscle spasm associated disorders – one tablet once daily

Rheumatoid Arthritis- two tablet once daily in two divided doses.

Acute gouty Arthritis, orthopedic and traumatological disorder –three tablets in divided doses.

### Contraindications:

Etoricide tablets are

- Hypersensitivity to either etoricoxib or thiocolchicoside and its excipients
- Hyper sensitivity to other NSAID
- Active peptic ulceration
- Inflammatory bowel disease
- Severe congestive heart failure

### Side Effects:

The most common side effects include; Dry mouth, Taste disturbances, Mouth ulcers, and Flatulence Constipation, Appetite and weight changes. Other include: Chest pain, Fatigue, Paresthesia, Myalgia Rash, Blurred vision, Insomnia, Muscle cramps, Ulceration of the stomach or intestine, Cold or flu-like symptoms and Dizziness, oedema, Epistaxis, Difficulty in breathing, asthenia, hypertension, Anxiety and Headache.

### Drug interactions:

Anticoagulants prolong prothrombin time hence patients to watch for signs & symptoms of bleeding.

ACE inhibitors: Antihypertensive effects of captopril may be blunted or completely abolished by etoricoxib.

B-Blockers: Antihypertensive effect may be blunted.

Cyclosporine: Nephrotoxicity of both agents may be increased.

Digoxin: Serum digoxin levels may be increased by Ibuprofen and Etoricoxib.

Hydrations: Serum hydration levels increased resulting in increased pharmacological and toxic effects.

Lithium: Serum lithium levels may be increased.

Loop diuretics: Decreased effects.

Methotrexate: Risk of methotrexate toxicity (bone marrow suppression, nephrotoxicity, and stomatitis) may be increased.

Salicylates: displaces NSAIDs from serum binding sites resulting in decreased plasma concentrations of NSAIDs and increased incidence of GI effects.

Symphathomimetics: Rofecoxib co-administration may result in increased blood pressure.

Thiazide diuretics: Naproxen and etoricoxib may cause decreased antihypertensive and diuretic action.

### Pregnancy and Lactation:

Etoricide tablets are contra-indicated in pregnancy and breastfeeding.

The use of etoricoxib, as with any drug substance known to inhibit COX-2, is not recommended in women attempting to conceive.

### Effects on ability to drive and use machines.

Patients who experience dizziness, vertigo or somnolence while taking Etoricide should refrain from driving or operating machinery.

### Overdosage:

Give symptomatic and supportive treatment. Induce gastric emesis and administer activated charcoal to reduce further adsorption of drugs

**Distribution category:** Prescription Only Medicine (POM).

### Presentation:

Blister pack of 1 x 10's per unit box.

### Storage conditions:

Store in a cool, dry place below 30°C. Protect from light.

Keep all medicines out of reach of children.

### Manufactured by:



DAWA Limited, Plot No. 7879/8, Baba Dogo Road, Ruaraka  
P. O. Box 16633 – 00620, Nairobi, Kenya.

# ETROSIDE® COMPRIME

## ETORICOXIB ET THIOCOLCHICOSIDE

### Composition:

Chaque comprimé filmé contient:  
Etoricoxib .....60 mg.  
Thiocolchicoside..... 4 mg.

### Pharmacologie

Etoricoxib est un nouvel inhibiteur sélectif de COX-2. Il inhibe sélectivement l'isoforme 2 de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX-2), ce qui réduit la production de prostaglandines (PG) à partir de l'acide arachidonique. La cyclo oxygénase est responsable de la génération des prostaglandines. Deux isoformes, COX-1 et COX-2, ont été identifiés. La COX-2 est l'isoforme de l'enzyme qui s'est révélée être induite par des stimuli pro-inflammatoires et a été postulée comme étant principalement responsable de la synthèse des médiateurs prostanoides de la douleur, de l'inflammation et de la fièvre. La COX-2 est également impliquée dans l'ovulation, l'implantation et la fermeture du canal artériel, la régulation de la fonction rénale et les fonctions du système nerveux central (induction de la fièvre, perception de la douleur et fonction cognitive). Elle peut également jouer un rôle dans la guérison de l'ulcère. La COX-2 a été identifiée dans les ulcères gastriques du tissu chez le mâle, mais sa pertinence pour la cicatrisation de l'ulcère n'a pas été établie. Le dérivé semi-synthétique du colchicoside à base de thiocolchicoside, composé semi-synthétique, avec un effet relaxant sur le muscle squelettique, a été déplacé à la fois [3H] Acide gamma-amino butyrique ([3H] GABA) et [3H] strychnine, ce qui suggère une interaction avec GABA et les récepteurs de glycine sensibles à la strychnine.

### Pharmacocinétique:

L'Etoricoxib administré par voie orale est bien absorbé. La biodisponibilité absolue est d'environ 100%.

Après 120 mg d'une dose journalière à l'état stationnaire, la concentration plasmatique maximale (Cmax moyenne géométrique = 3,6 µg / ml) a été observée à environ 1 heure (Tmax) après administration chez des adultes à jeun. La surface médiane géométrique sous la courbe (AUC0-24 hr) était de 37,8 µg·h / ml. La pharmacocinétique de l'Etoricoxib est linéaire selon la plage de dose clinique.

Etoricoxib est lié environ à 92% aux protéines plasmatiques humaines sur la gamme de concentrations de 0,05 à 5 µg / ml. Le volume de distribution à l'état stationnaire (Vdss) était d'environ 1,20l chez l'homme.

L'Etoricoxib est largement métabolisé avec <1% d'une dose récupérée dans l'urine en tant que médicament parental. La principale voie de métabolisme pour former le dérivé de 6-hydroxy méthyle est catalysée par des enzymes CYP.

L'élimination de l'Etoricoxib se produit presque exclusivement par métabolisme suivi d'une excrétion rénale.

Après administration orale, aucun thiocolchicoside n'est détecté dans le plasma ; seulement deux métabolites sont observés: le métabolite pharmacologiquement actif SL18.0740 et un métabolite inactif SL59.0955.

Pour les deux métabolites, les concentrations plasmatiques maximales se produisent 1 heure après administration du thiocolchicoside. Après une seule dose orale de 8 mg de thiocolchicoside, la Cmax et AUG de SL18.0740 sont d'environ 60 ng / ml et 130ng.h / ml. respectivement. Pour SL59.0955, ces valeurs sont beaucoup plus faibles: Cmax autour de 13ng / mL et AUG De 15,5ng.h / mL (jusqu'à 3h) à 39.7ng.h / mL (jusqu'à 24h).

Le thiocolchicoside est d'abord métabolisé en aglycon 3-déméthyl thiocolchicine. Cette étape se manifeste principalement par le métabolisme intestinal expliquant l'absence de thiocolchicoside circulant sans modification par cette voie d'administration. Un glycon 3-déméthyl thiocolchicine est ensuite glucuro conjugué en SL18.0740 qui a une activité pharmacologique efficace contre le thiocolchicoside et soutient ainsi l'activité pharmacologique après administration orale de 1-isocolchicoside. SL59.0955 Est également déméthylé dans didéméthyl-thiocolchicine. Les métabolites sont principalement excrétés dans les excréments (79%) alors que l'excrétion urinaire ne représente que 20%. Aucun thiocolchicoside modifié n'est excrété dans les urines ou les excréments.

### Les indications:

Les comprimés d'Etoricide sont médicalement utilisés pour traiter les troubles orthopédiques, traumatologiques et rhumatologiques ainsi que pour traiter les spasmes musculaires. Il sert également à contrôler la douleur et l'enflure subies par les individus avec la condition suivante.

- La polyarthrite rhumatoïde
- Ostéo-arthrite
- Spondylarthrite ankylosante
- Douleur lombaire chronique
- Douleur et goutte aiguë
- Troubles vertébraux dégénératifs
- Torticolis
- Douleur dorsale
- Douleur dans le bas du dos
- Troubles traumatologiques
- Troubles neurologiques

### Dosage et administration:

Mode d'administration: pour administration orale.

L'arthrose et d'autres troubles associés au spasme musculaire : 1 comprimé une fois par jour

Arthrite rhumatoïde : 2 comprimés une fois par jour en deux doses fractionnées. Goutte aiguë Arthrite, troubles orthopédiques et traumatologiques : 3 comprimés en doses fractionnées.

### Contre-indications:

Les comprimés d'Etoricide sont

- L'hypersensibilité à l'un ou l'autre de l'Etoricoxib ou thiocolchicoside et à ses excipients
- Hyper-sensibilité à l'autre NSAID
- Ulcération péptique active
- Maladie inflammatoire de l'intestin
- Insuffisance cardiaque sévère

### Effets secondaires:

Les effets secondaires les plus courants sont les suivants: Bouche sèche, troubles du goût, ulcères buccaux et Flatulence Constipation, appétit et changements de poids. Autres: Douleur thoracique, fatigue, parésie, Myalgie Rash, vision floue, insomnie, crampes musculaires, ulcération de l'estomac et de l'intestin, symptômes respiratoires ou grippaux et vertiges, œdèmes, épistaxis, difficulté à respirer, asthénie, hypertension, anxiété Et le mal de tête.

### Interactions médicamenteuses:

Les anti-coagulants prolongent le temps de prothrombine, donc les patients à surveiller les signes et symptômes du saignement, les inhibiteurs de l'ECA :: Les effets anti-hypertensifs du captopril peuvent être émus ou complètement supprimés par l'étoricoxib.

B-Blockers: un effet anti-hypertensif peut être ému. Cyclosporine: La néphrotoxicité des deux agents peut être augmentée. Digoxine: les taux de sérodigoxine peuvent être augmentés par l'ibuprofène et l'étoricoxib. Hydratations: Niveaux de sérum hydratant par plissement, ce qui entraîne une augmentation des effets pharmacologiques et toxiques. Laryium: Les taux sériques de lithium peuvent être augmentés. Diurétiques liquides: effets diminués. Methotrexate: le risque de toxicité par le méthotrexate (suppression du bonemarrow, néphrotoxicité et stomatite) peut être augmenté. Salicylates: déplace les AINS des sites de liaison au sérum, ce qui entraîne une diminution des concentrations plasmatiques d'AINS et une augmentation de l'incidence des effets G. Simmpatho mimétiques: l'administration de l'Etoricoxib peut entraîner une augmentation de la pression artérielle.

Diurétiques thiazidiques: le naproxène et l'étoricoxib peuvent provoquer une diminution de l'action antihypertenseur et diurétique.

### Grossesse et allaitement:

Les comprimés d'Etoricide sont contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement. L'utilisation de l'étoricoxib, comme pour toute substance médicamenteuse connue pour inhiber la COX-2, n'est pas recommandée chez les femmes qui tentent de concevoir.

Effets sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines.

Les patients qui éprouvent des étourdissements, des vertiges ou de la somnolence en prenant Etoricide devraient s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

### Surdosage:

En cas de surdosage, donnez un traitement symptomatique et de soutien. Induire le vomissement gastrique et administrer du charbon activé pour réduire l'adsorption des drogues

Catégorie de distribution: Prescription médicale uniquement

### Présentation:

Blister de 1 comprimé x 10 par boîte.

### Conditions de stockage:

Stocker dans un endroit frais et sec en dessous de 30°C.

Protéger de la lumière. Gardez tous les médicaments hors de portée des enfants.

### Fabriqué par:



DAWA Limited, Plot No. 7879/8, Baba Dogo Road, Ruaraka  
P. O. Box 16633 – 00620, Nairobi, Kenya.