

Résumé des caractéristiques du produit**1.1 Nom du médicament****a. Nom du produit**

PINOXIB 60 (comprimés d'etoricoxib)

b. Dosage

60 mg

c. Forme galénique pharmaceutique

Comprimés pour administration orale

1.2 Composition quantitative et qualitative

Chaque comprimé pelliculé contient :

Etoricoxib.....60 mg

Excipients.....q.s.

1.3 Forme pharmaceutique : Comprimé**Description visuelle :** Comprimés pelliculés de couleur blanche, de forme ronde, biconvexe, lisses des deux côtés.**1.4 Données cliniques****a. Indication thérapeutique**

L'etoricoxib est indiqué chez les adultes et les adolescents de 16 ans et plus pour le soulagement symptomatique de l'arthrose, de la polyarthrite rhumatoïde (PR), de la spondylarthrite ankylosante, ainsi que de la douleur et des signes d'inflammation associés à la goutte aiguë.

L'etoricoxib est indiqué chez l'adulte et l'adolescent âgé de 16 ans et plus pour le traitement à court terme de la douleur modérée associée à la chirurgie dentaire.

La décision de prescrire un inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase-2 (COX-2) doit être fondée sur une évaluation des risques globaux encourus par chaque patient.

b. Posologie et mode d'administration**Posologie**

Étant donné que les risques cardiovasculaires associés à l'etoricoxib peuvent augmenter avec la dose et la durée d'exposition, il convient d'utiliser la durée minimale et la dose quotidienne minimale efficace. Les besoins du patient en termes de soulagement symptomatique et de réponse au traitement doivent être réévalués périodiquement, en particulier chez les patients souffrant d'arthrose.

Arthrose

La dose recommandée est de 30 mg une fois par jour. Chez certains patients présentant un soulagement insuffisant des symptômes, une dose accrue de 60 mg une fois par jour peut augmenter l'efficacité. En l'absence d'augmentation du bénéfice thérapeutique, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

La polyarthrite rhumatoïde

La dose recommandée est de 60 mg une fois par jour. Chez certains patients présentant un soulagement insuffisant des symptômes, une augmentation de la dose de 90 mg une fois par jour peut augmenter l'efficacité. Une fois que le patient est stabilisé cliniquement, une réduction de la posologie à une dose quotidienne de 60 mg peut être appropriée. En l'absence d'augmentation du bénéfice thérapeutique, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

Spondylarthrite ankylosante

La dose recommandée est de 60 mg une fois par jour. Chez certains patients présentant un soulagement des symptômes, une augmentation de la dose de 90 mg une fois par jour peut augmenter l'efficacité. Une fois que patient est stabilisé cliniquement, une réduction de la posologie à une dose quotidienne de 60 mg peut être

ETRICOX 60 (Etoricoxib 60 mg Comprimés)

appropriée. En l'absence d'augmentation du bénéfice thérapeutique, d'autres options thérapeutiques doivent être envisagées.

Affections douloureuses aiguës

L'étoricoxib ne doit être utilisé que pour la période symptomatique aiguë en cas de douleur aiguë.

Goutte 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.

Douleur postopératoire de chirurgie dentaire

La dose recommandée est de 90 mg une fois par jour, limitée à 3 jours au maximum. Certains patients peuvent nécessiter une autre analgésie postopératoire en plus de l'étoricoxib au cours de la période de traitement de trois jours.

Les doses supérieures à celles recommandées pour chaque indication n'ont pas démontré d'efficacité supplémentaire ou n'ont pas été étudiées. Donc:

- La dose pour l'arthrose ne doit pas dépasser 60 mg par jour.
- La dose pour la PR et la spondylarthrite ankylosante ne doit pas dépasser 90 mg par jour.
- La dose pour la goutte aiguë ne doit pas dépasser 120 mg par jour, avec un maximum de traitement de 8 jours.
- La dose pour la douleur postopératoire de chirurgie dentaire aiguë ne doit pas dépasser 90 mg par jour, limite.

c. Contre-indication

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Ulcération peptique active ou saignement gastro-intestinal (GI) actif.
- Patients qui, après avoir pris de l'acide acétylsalicylique ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris les inhibiteurs de la COX-2, présentent un bronchospasme, une rhinite aiguë, des polypes nasaux, un œdème angio-neurotique, une urticaire ou des réactions de type allergique.
- Grossesse et allaitement.
- Dysfonctionnement hépatique sévère (albumine sérique <25 g / l ou score de Child-Pugh ≥ 10).
- Clairance rénale estimée de la créatinine <30 ml / min.
- Enfants et adolescents de moins de 16 ans.
- Maladie inflammatoire de l'intestin.
- Insuffisance cardiaque congestive (NYHA II-IV).
- Patients hypertendus dont la tension artérielle est constamment supérieure à 140/90 mmHg et n'a pas fait l'objet d'un contrôle adéquat.
- Cardiopathie ischémique établie, maladie artérielle périphérique et / ou maladie cérébro-vasculaire

d. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**Troubles gastro-intestinaux**

Des complications gastro-intestinales supérieures [perforations, ulcères ou saignements], dont certaines ont entraîné une issue fatale, sont survenues chez des patients traités par l'étoricoxib.

La prudence est de mise avec le traitement des patients les plus à risque de développer une complication gastro-intestinale avec les AINS; les personnes âgées, les patients prenant simultanément tout autre AINS ou acide acétylsalicylique ou les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale, tels que ulcère et saignements gastro-intestinaux.

Le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (ulcération gastro-intestinale ou autres complications gastro-intestinales) augmente encore lorsque l'étoricoxib est pris en association avec de l'acide acétylsalicylique (même à faible dose). Une différence significative en matière de sécurité gastro-intestinale entre les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 + acide acétylsalicylique et les AINS + acide acétylsalicylique n'a pas été démontrée dans les essais cliniques à long terme.

PINOXIB 60 (Etoricoxib 60 mg Comprimés)

Troubles cardiovasculaires

Les essais cliniques suggèrent que la classe de médicaments inhibiteurs sélectifs de la COX-2 pourrait être associée à un risque d'événements thrombotiques (en particulier infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral), par rapport au placebo et à certains AINS. Étant donné que les risques cardiovasculaires associés à l'étoricoxib peuvent augmenter avec la dose et la durée d'exposition, il convient d'utiliser la durée minimale et la dose quotidienne minimale efficace. Les besoins du patient en termes de soulagement symptomatique et de réponse au traitement doivent être réévalués périodiquement, en particulier chez les patients souffrant d'arthrose.

Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités à l'étoricoxib qu'après un examen attentif.

Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ne remplacent pas l'acide acétylsalicylique dans la prophylaxie des maladies thromboemboliques cardiovasculaires en raison de leur effet antiplaquettaire réduit. Par conséquent, les traitements antiplaquettaires ne doivent pas être interrompus.

Troubles rénaux

Les prostaglandines rénales peuvent jouer un rôle compensateur dans le maintien de la perfusion rénale. Par conséquent, dans des conditions de perfusion rénale compromise, l'administration d'étoricoxib peut entraîner une réduction de la formation de prostaglandines et, en second lieu, du débit sanguin rénal, et ainsi altérer la fonction rénale. Les patients les plus exposés à cette réaction sont ceux qui présentaient une insuffisance rénale grave, une insuffisance cardiaque non compensée ou une cirrhose. La surveillance de la fonction rénale chez ces patients doit être envisagée.

Rétention hydrique, œdème et hypertension

Comme avec d'autres médicaments connus pour inhiber la synthèse des prostaglandines, une rétention hydrique, un œdème et une hypertension ont été observés chez des patients traités par l'étoricoxib. Tous les AINS, y compris l'étoricoxib, peuvent être associés à une nouvelle insuffisance cardiaque congestive ou récurrente. Des précautions doivent être prises chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque, de dysfonctionnement ventriculaire gauche ou d'hypertension et chez les patients présentant un œdème préexistant pour toute autre raison. En cas de signes cliniques de détérioration de l'état de ces patients, des mesures appropriées, notamment l'arrêt de l'étoricoxib, doivent être prises.

L'étoricoxib peut être associé à une hypertension plus fréquente et plus grave que certains autres AINS et inhibiteurs sélectifs de la COX-2, en particulier à fortes doses. Par conséquent, l'hypertension doit être contrôlée avant le traitement par l'étoricoxib et une attention particulière doit être accordée à la surveillance de la pression artérielle pendant le traitement par l'étoricoxib. La tension artérielle doit être surveillée dans les deux semaines suivant le début du traitement et périodiquement par la suite. Si la pression artérielle augmente de manière significative, un traitement alternatif doit être envisagé.

Troubles hépatiques

Des augmentations d'alanine aminotransférase (ALT) et / ou d'aspartate aminotransférase (AST) (environ trois fois ou plus la limite supérieure de la normale) ont été rapportées chez environ 1% des patients traités par l'étoricoxib 30, 60 au maximum et 90 mg par jour.

Tous les patients présentant des symptômes et / ou des signes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique ou chez lesquels un test de la fonction hépatique anormal est survenu doivent être surveillés. Si des signes d'insuffisance hépatique apparaissent ou si des tests de la fonction hépatique anormalement persistants (trois fois la limite supérieure de la normale) sont détectés, l'étoricoxib doit être interrompu.

Troubles Généraux

Si, au cours du traitement, les patients se détériorent dans l'un des systèmes organiques décrits ci-dessus, des mesures appropriées devraient être prises et l'arrêt du traitement par l'étoricoxib devrait être envisagé. Une surveillance médicalement appropriée doit être maintenue lors de l'utilisation d'étoricoxib chez les personnes âgées et chez les patients présentant une dysfonction rénale, hépatique ou cardiaque.

La prudence s'impose lors de l'instauration du traitement par l'étoricoxib chez les patients déshydratés. Il est conseillé de réhydrater les patients avant de commencer le traitement par l'étoricoxib.

PINOXIB 60 (Etoricoxib 60 mg Comprimés)

Des réactions cutanées graves, dont certaines mortelles, notamment une dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique, ont très rarement été rapportées en association avec l'utilisation d'AINS et de certains inhibiteurs sélectifs de la COX-2 lors de la surveillance après commercialisation. Les patients semblent présenter le risque le plus élevé de développer ces réactions au début du traitement, l'apparition de la réaction apparaissant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. Des réactions d'hypersensibilité graves (telles que l'anaphylaxie et l'œdème de Quincke) ont été rapportées chez des patients traités par l'etoricoxib. Certains inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont été associés à un risque accru de réactions cutanées chez les patients ayant des antécédents d'allergie au médicament. L'etoricoxib doit être arrêté dès la première apparition d'éruptions cutanées, de lésions des muqueuses ou de tout autre symptôme de fièvre et d'autres signes d'inflammation.

La prudence s'impose lors de la co-administration d'etoricoxib avec la warfarine ou d'autres anticoagulants oraux.

L'etoricoxib, comme avec tout médicament connu pour inhiber la synthèse de la cyclooxygénase / prostaglandine, n'est pas recommandé chez les femmes qui essaient de concevoir.

L'etoricoxib contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

e. Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**Interactions pharmacodynamiques:**

Anticoagulants oraux: Chez les sujets stabilisés par la warfarine chronique, l'administration d'etoricoxib à raison de 120 mg par jour a été associée à une augmentation d'environ 13% du rapport de normalisation international (INR) du temps de prothrombine. Par conséquent, les patients sous anticoagulants oraux doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déterminer leur temps de réponse prothrombique, en particulier les premiers jours du début du traitement par l'etoricoxib ou de la modification de la posologie de l'etoricoxib.

Diurétiques, inhibiteurs de l'ECA et antagonistes de l'angiotensine II: les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques et d'autres antihypertenseurs. Chez certains patients présentant une insuffisance rénale (p. Ex. Patients déshydratés ou patients âgés présentant une insuffisance rénale), l'administration concomitante d'un inhibiteur de l'ECA ou d'un antagoniste de l'angiotensine II et d'agents inhibiteurs de la cyclooxygénase peut entraîner une détérioration ultérieure de la fonction rénale, pouvant même provoquer une insuffisance rénale aiguë, qui est généralement réversible. Ces interactions doivent être envisagées chez les patients prenant l'etoricoxib en association avec des inhibiteurs de l'ECA ou des antagonistes de l'angiotensine II. Par conséquent, l'association doit être administrée avec prudence, en particulier chez les personnes âgées. Les patients doivent être correctement hydratés et une surveillance de la fonction rénale doit être envisagée après l'instauration du traitement concomitant et périodiquement par la suite.

Acide acétylsalicylique: Dans une étude chez des sujets sains, à l'état d'équilibre, l'etoricoxib à la dose de 120 mg une fois par jour n'a aucun effet sur l'activité antiplaquettaire de l'acide acétylsalicylique (81 mg une fois par jour). L'etoricoxib peut être utilisé de manière concomitante avec l'acide acétylsalicylique aux doses utilisées pour la prophylaxie cardiovasculaire (acide acétylsalicylique à faible dose). Cependant, l'administration concomitante d'acide acétylsalicylique à faible dose et d'etoricoxib peut entraîner une augmentation du taux d'ulcères gastro-intestinaux ou d'autres complications par rapport à l'utilisation d'etoricoxib seul. L'administration concomitante d'etoricoxib avec des doses d'acide acétylsalicylique supérieures à celles prescrites pour la prophylaxie cardiovasculaire ou avec d'autres AINS n'est pas recommandée.

Ciclosporine et tacrolimus : Bien que cette interaction n'ait pas été étudiée avec l'etoricoxib, l'administration concomitante de ciclosporine ou de tacrolimus et de tout AINS peut augmenter l'effet néphrotoxique de la ciclosporine ou du tacrolimus. La fonction rénale doit être surveillée lorsque l'etoricoxib et l'un de ces médicaments sont utilisés en association.

Interactions pharmacocinétiquesL'effet de l'etoricoxib sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Lithium: les AINS diminuent l'excrétion rénale du lithium et augmentent donc les taux plasmatiques de lithium. Si nécessaire, surveillez étroitement le taux de lithium dans le sang et ajustez la posologie pendant la prise de la combinaison et le retrait de l'AINS.

Méthotrexate: Deux études ont étudié les effets de l'etoricoxib à 60, 90 ou 120 mg une fois par jour pendant sept

PINOXIB 60 (Etoricoxib 60 mg Comprimés)

chez des patients recevant des doses hebdomadaires de méthotrexate de 7,5 à 20 mg dans la polyarthrite. L'etoricoxib à 60 et 90 mg n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques de méthotrexate ni sur la rénale. Dans une étude, l'etoricoxib 120 mg n'a eu aucun effet, mais dans l'autre, il a augmenté les concentrations plasmatiques de méthotrexate de 28% et réduit la clairance rénale du méthotrexate de 13%. Une surveillance adéquate de la toxicité liée au méthotrexate est recommandée en cas d'administration concomitante d'etoricoxib et méthotrexate.

Contraceptifs oraux: L'etoricoxib à 60 mg administré en concomitance avec un contraceptif oral contenant 35 microgrammes d'éthinylestradiol (EE) et 0,5 à 1 mg de noréthistérone pendant 21 jours a augmenté de 37% la stabilité de l'ASC0-24h de l'EE. L'etoricoxib à 120 mg, administré avec le même contraceptif oral simultanément ou au bout de 12 heures, a augmenté de 50 à 60% l'ASC0-24h à l'état d'équilibre de l'EE. Cette augmentation de la concentration d'EE doit être prise en compte lors du choix d'un contraceptif oral à utiliser avec l'etoricoxib. Une augmentation de l'exposition à l'EE peut augmenter l'incidence d'événements indésirables associés aux contraceptifs oraux (par exemple, des événements thromboemboliques veineux chez les femmes à risque traité(e)).
ent hormonal substitutif (THS): L'administration d'etoricoxib à 120 mg avec traitement hormonal substitutif consistant en œstrogènes conjugués (0,625 mg) pendant 28 jours a augmenté l'ASC0-24 à l'état d'équilibre moyen (41%), l'équiline (76%), et 17-β-estradiol (22%). L'effet des doses chroniques recommandées d'etoricoxib (30, 60 et 90 mg) n'a pas été étudié. Les effets de 120 mg d'etoricoxib sur l'exposition (ASC0-24h) à ces composants œstrogéniques ont été inférieurs à la moitié de ceux observés lorsque les œstrogènes conjugués ont été administrés seuls et la dose a été augmentée de 0,625 à 1,25 mg. La signification clinique de ces augmentations est inconnue, et des doses plus élevées d'œstrogènes conjugués n'ont pas été étudiées en association avec l'etoricoxib. Ces augmentations de la concentration en œstrogènes doivent être prises en compte lors du choix d'un traitement hormonal post-ménopausique à utiliser avec l'etoricoxib, car l'augmentation de l'exposition aux œstrogènes pourrait augmenter le risque d'événements indésirables associés au PreTH S.
dnisone / prednisolone: Dans les études sur les interactions médicamenteuses, l'etoricoxib n'a pas eu d'effet cliniquement important sur la pharmacocinétique de la prednisone / prednisolone.

Digoxine: L'etoricoxib à la dose de 120 mg administré une fois par jour pendant 10 jours chez des volontaires sains n'a pas modifié l'ASC0-24h plasmatique à l'état d'équilibre ni l'élimination rénale de la digoxine. La digoxineC_{max} a augmenté (environ 33%). Cette augmentation n'est généralement pas importante pour la plupart des patients. Cependant, les patients présentant un risque élevé d'intoxication à la digoxine doivent être surveillés lors de l'administration concomitante d'etoricoxib et de digoxine.

Effet de l'etoricoxib sur les médicaments métabolisés par les sulfotransférases

L'etoricoxib est un inhibiteur de l'activité de la sulfotransférase humaine, en particulier de SULT1E1, et il a été démontré qu'il augmentait les concentrations sériques en éthinylestradiol. Alors que les connaissances sur les effets de plusieurs sulfotransférases sont actuellement limitées et que les conséquences cliniques pour de nombreux médicaments sont toujours en cours d'examen, il peut être prudent de faire preuve de prudence lorsqu'on administre l'etoricoxib en même temps que d'autres médicaments principalement métabolisés par des sulfotransférases humaines (par exemple, salbutamol et minoxidil par voie orale).

Effet de l'etoricoxib sur les médicaments métabolisés par les isoenzymes du CYP

D'après des études in vitro, l'etoricoxib ne devrait pas inhiber les cytochromes P450 (CYP) 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 ou 3A4. Dans une étude chez des sujets en bonne santé, l'administration quotidienne d'etoricoxib à 120 mg n'a pas modifié l'activité du CYP3A4 hépatique évaluée par le test respiratoire à l'érythromycine.

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'etoricoxib

La principale voie du métabolisme de l'etoricoxib dépend des enzymes du CYP. Le CYP3A4 semble contribuer au métabolisme de l'etoricoxib in vivo. Des études in vitro indiquent que CYP2D6, CYP2C9, CYP1A2 et CYP2C19 peuvent également catalyser la voie métabolique principale, mais leurs rôles quantitatifs n'ont pas été étudiés.
Le kétoconazole, puissant inhibiteur du CYP3A4, administré à raison de 400 mg une fois par jour pendant 11 jours à des volontaires sains, n'a pas eu d'effet cliniquement important sur la pharmacocinétique de l'etoricoxib à 60 mg (augmentation de 43% de l'ASC).

Voriconazole et miconazole: L'administration concomitante de voriconazole oral ou de gel oral topique de miconazole, inhibiteurs puissants du CYP3A4, avec l'etoricoxib a entraîné une légère augmentation de l'exposition à l'etoricoxib, mais n'est pas considérée comme cliniquement significative sur la base des données publiées.

Rifampicine: L'administration concomitante d'etoricoxib et de rifampicine, un puissant inducteur des enzymes du

PINOXIB 60 (Etoricoxib 60 mg Comprimés)

CYP, a entraîné une diminution de 65% des concentrations plasmatiques d'etoricoxib. Cette interaction peut entraîner une récurrence des symptômes lorsque l'etoricoxib est co-administré avec la rifampicine. Bien que ces informations puissent suggérer une augmentation de la dose, les doses d'etoricoxib supérieures à celles indiquées pour chaque indication n'ont pas été étudiées en association avec la rifampicine et ne sont donc pas recommandées. Antiacides: les antiacides n'affectent pas la pharmacocinétique de l'etoricoxib dans une mesure cliniquement pertinente.

f. Grossesse et allaitement**Grossesse**

Aucune donnée clinique sur l'etoricoxib sur les grossesses exposées n'est disponible. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel pour l'être humain pendant la grossesse est inconnu. L'etoricoxib, comme tout autre médicament inhibant la synthèse des prostaglandines, peut entraîner une inertie utérine et une fermeture prématurée du canal artériel au cours du dernier trimestre. L'etoricoxib est contre-indiqué pendant la grossesse. Si une femme tombe enceinte pendant le traitement, l'etoricoxib doit être arrêté.

Allaitement maternel

On ignore si l'etoricoxib est excrété dans le lait maternel. L'etoricoxib est excrété dans le lait des rates allaitantes. Les femmes qui utilisent l'etoricoxib ne doivent pas allaiter.

La fertilité

L'etoricoxib, comme pour toute substance médicamenteuse connue pour inhiber la COX-2, n'est pas recommandé chez les femmes qui essaient de concevoir.

g. Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Fréquence
Infections et infestations	ostéite alvéolaire	Fréquent
	gastro-entérite, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires	Peu fréquent
	anémie (principalement associée aux saignements gastro-intestinaux), leucopénie,	Peu fréquent
Troubles du sang et du système lymphatique		
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité β	Peu fréquent
	œdème de Quincke / réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes, y compris choc	Rare
Troubles du métabolisme et de la nutrition	œdème / rétention d'eau	Fréquent
	augmentation ou diminution de l'appétit, gain de poids	Peu fréquent
Troubles psychiatriques	anxiété, dépression, diminution de l'acuité mentale, hallucinations	Peu fréquent
	confusion, agitation	Rare
Troubles du système nerveux	vertiges, maux de tête	Fréquent
	dysgueusie, insomnie, paresthésie / hypoaesthésie, somnolence	Peu fréquent
Troubles oculaires	vision floue, conjonctivite	Peu fréquent
Troubles des oreilles et du conduit	acouphènes et vertiges	Peu fréquent

PINOXIB 60 (Etoricoxib 60 mg Comprimés)

auditif		
Troubles cardiaques	palpitations, arythmie	Fréquent
	fibrillation auriculaire, tachycardie, insuffisance cardiaque congestive, modifications non spécifiques de l'ECG, angine de poitrine, infarctus du myocarde	Peu fréquent
Troubles vasculaires	hypertension	Fréquent
	bouffées vasomotrices, accident vasculaire cérébral, accès ischémique transitoire, crise hypertensive, vascularite	Peu fréquent
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux,	bronchospasme	Fréquent
	toux, dyspnée, épistaxis	Peu fréquent
Troubles gastro-intestinaux	douleurs abdominales	Très fréquent
	constipation, flatulence, gastrite, brûlures d'estomac / reflux acide, diarrhée, dyspepsie / inconfort épigastrique, nausées, vomissements, oesophagite, ulcère buccal	Fréquent
	distension abdominale, modification du schéma des selles, bouche sèche, ulcère gastroduodénal, ulcères gastroduodénaux, y compris perforation et saignement gastro-intestinaux, syndrome de	Peu fréquent
Troubles hépatobiliaires	augmentation de l'ALAT, augmentation de l'AST,	Fréquent
	hépatite	Rare
	insuffisance hépatique, jaunisse	Rare
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	ecchymose	Fréquent
	œdème facial, prurit, éruption cutanée, érythème, urticaire	Peu fréquent
	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, éruption médicamenteuse fixe	Rare
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Crampes / spasmes musculaires, douleurs / raideurs musculo-squelettiques	Peu fréquent
Troubles rénaux et urinaires	protéinurie, augmentation de la créatininémie, insuffisance rénale / insuffisance rénale.	Peu fréquent

PINOXIB 60 (Etoricoxib 60 mg Comprimés)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie / fatigue, syndrome pseudo-grippal	Fréquent
	douleur à la poitrine	Peu fréquent
Analyses	augmentation de l'azote dans le sang, augmentation de la créatine phosphokinase, hyperkaliémie, augmentation de l'acide urique	Peu fréquent
	diminution du sodium sanguin	Rare

Les effets indésirables graves suivants, associés à l'utilisation d'AINS, ne peuvent pas être exclus pour l'étoricoxib: néphrotoxicité, notamment néphrite interstitielle et syndrome néphrotique.

h. Surdosage

Dans les 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 pas entraîné de toxicité significative. Des cas de surdosage aigu avec l'étoricoxib ont été signalés, bien qu'aucun effet indésirable n'ait été signalé dans la majorité des cas. Les effets indésirables les plus fréquemment observés correspondaient au profil de sécurité de l'étoricoxib (événements gastro-intestinaux, événements cardiorénaux, par exemple).

En cas de surdosage, il est raisonnable de recourir aux mesures de soutien habituelles, par exemple: retirer le matériel non absorbé du tractus gastro-intestinal, recourir à une surveillance clinique et instaurer 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.

1.5 Propriétés pharmacologiques

a. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : anti-inflammatoires et antirhumatismaux, non stéroïdiens, coxibs, code ATC: M01AH05

Mécanisme d'action :

L'étoricoxib est un inhibiteur oral sélectif de la cyclooxygénase-2 (COX-2), situé dans la plage de doses cliniques.

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 de prostaglandines gastriques et n'a eu aucun effet sur la fonction plaquettaire.

La cyclooxygénase est responsable de la génération de prostaglandines. Deux isoformes, COX-1 et COX-2, ont été identifiées. La COX-2 est l'isoforme de l'enzyme induite par des stimuli pro-inflammatoires et est présumée être principalement responsable de la synthèse des médiateurs prostanoïdes 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). Il peut également jouer un rôle dans la guérison de l'ulcère. La COX-2 a été identifiée dans les tissus entourant les ulcères gastriques chez l'homme, mais sa pertinence pour la guérison de l'ulcère n'a pas été établie.

Efficacité clinique et sécurité

Efficacité

Chez les patients souffrant d'arthrose, 60 mg d'étoricoxib une fois par jour ont entraîné une amélioration significative de la douleur et de l'évaluation du statut de la maladie par les patients. Ces effets bénéfiques ont été observés dès le deuxième jour de traitement et se sont maintenus jusqu'à 52 semaines. Les études portant sur l'étoricoxib à raison de 30 mg une fois par jour ont démontré une efficacité supérieure à celle du placebo sur une période de traitement de 12 semaines (à l'aide d'évaluations similaires à celles des études ci-dessus). Dans une étude de détermination de la dose, l'étoricoxib à 60 mg a montré une amélioration significativement supérieure à 30 mg pour les 3 paramètres principaux au cours des 6 semaines de traitement. La dose de 30 mg n'a pas été étendue à l'arthrose à dose de 90 mg. Dans l'arthrite rhumatoïde (PR), les étoricoxib 60 mg et 90 mg une fois par jour ont

PINOXIB 60 (Etoricoxib 60 mg Comprimés)

entraîné une amélioration significative de la douleur, de l'inflammation et de la mobilité. Dans les études les doses de 60 mg et 90 mg, ces effets bénéfiques ont été maintenus au cours des périodes de traitement de 12 semaines. Dans une étude évaluant la dose de 60 mg par rapport à la dose de 90 mg, l'étoricoxib à raison de 60 mg une fois par jour et de 90 mg une fois par jour était plus efficace que le placebo. La dose de 90 mg était à la dose de 60 mg pour l'évaluation globale de la douleur par le patient (échelle visuelle analogique de 0-100 avec une amélioration moyenne de -2,71 mm (IC à 95%: -4,98 mm, -0,45 mm).

Chez les patients présentant des crises d'arthrite goutteuse aiguë, l'étoricoxib 120 mg une fois par jour pendant huit jours de traitement soulage les douleurs articulaires modérées à extrêmes et l'inflammation comparables à l'indométacine 50 mg trois fois par jour. Un soulagement de la douleur a été observé quatre heures seulement après le début du traitement.

Chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante, 90 mg d'étoricoxib une fois par jour ont entraîné une amélioration significative de la douleur à la colonne vertébrale, de l'inflammation, de la raideur et de la fonction. Le bénéfice clinique de l'étoricoxib a été observé dès le deuxième jour de traitement après le début du traitement et s'est maintenu tout au long de la période de traitement de 52 semaines. Dans une seconde étude évaluant la dose de 60 mg par rapport à la dose de 90 mg, l'étoricoxib à 60 mg par jour et à 90 mg par jour a démontré une efficacité similaire par rapport au naproxène à 1 000 mg par jour. Parmi les patients insuffisamment répondus à 60 mg par jour pendant 6 semaines, l'augmentation de la dose à 90 mg par jour a amélioré le score d'intensité de la douleur rachidienne (échelle visuelle analogique de 0-100 mm) par rapport au traitement continu à 60 mg par jour, avec une amélioration moyenne de -2,70 mm (95%). CI: -4,88 mm, -0,52 mm).

Lors d'une étude clinique évaluant la douleur dentaire postopératoire, 90 mg d'étoricoxib ont été administrés une fois par jour pendant trois jours au maximum. Dans le sous-groupe de patients présentant une douleur modérée au départ, l'étoricoxib à 90 mg a montré un effet analgésique similaire à celui de l'ibuprofène à 600 mg (16,11 vs 16,39; P = 0,722) et supérieur à celui du paracétamol / codéine à 600 mg / 60 mg (11,00; P <0,001) et un placebo (6,84; P <0,001) mesurés par le soulagement total de la douleur au cours des 6 premières heures (TOPAR6). La proportion de patients rapportant une utilisation de médicament de secours dans les 24 heures suivant le traitement était de 40,8% pour l'étoricoxib 90 mg, de 25,5% pour l'ibuprofène 600 mg Q6h et de 46,7% pour le paracétamol / codéine 600 mg / 60 mg Q6h, contre 76,2% pour le placebo. Dans cette étude, le début d'action moyen (soulagement de la douleur perceptible) de 90 mg d'étoricoxib était de 28 minutes après l'administration de la dose.

Programme multinational à base d'éthylloxyc et de diclofénac (MEDAL)

Le programme MEDAL était un programme de résultats de sécurité relatifs à la sécurité cardiovasculaire (CV) conçu de manière prospective et regroupant des données provenant de trois essais comparatifs actifs randomisés à double insu, l'étude MEDAL, EDGE II et EDGE.

L'étude MEDAL était une étude d'évaluation des paramètres CV centrée sur les critères de jugement portant sur 17 804 patients atteints d'arthrose et 5 700 atteints de PR traités à l'étoricoxib à 60 mg ou à 90 mg (OA et PR) ou à 150 mg de diclofénac par jour pendant une période moyenne de 20,3 mois (maximum de 42,3 mois), médiane 21,3 mois). Dans cet essai, seuls les événements indésirables graves et les arrêts de traitement dus à des événements indésirables ont été enregistrés.

Les études EDGE et EDGE II ont comparé la tolérabilité gastro-intestinale de l'étoricoxib par rapport au diclofénac. L'étude EDGE comprenait 7 111 patients souffrant d'arthrose traités avec une dose d'étoricoxib de 90 mg par jour (1,5 fois la dose recommandée pour l'arthrose) ou de 150 mg de diclofénac par jour pendant une période moyenne de 9,1 mois (maximum 16,6 mois, médiane 11,4 mois). L'étude EDGE II comprenait 4 086 patients atteints de PR traités avec 90 mg d'étoricoxib par jour ou 150 mg de diclofénac par jour pendant une période moyenne de 19,2 mois (maximum 33,1 mois, médiane 24 mois).

Dans le programme MEDAL regroupé, 34 701 patients atteints d'arthrose ou de PR ont été traités pendant une durée moyenne de 17,9 mois (maximum 42,3 mois, médiane de 16,3 mois) et environ 12 800 patients ont été traités pendant plus de 24 mois. Les patients inscrits au programme présentaient une large gamme de facteurs de risque cardiovasculaires et gastro-intestinaux au départ. Les patients ayant des antécédents récents d'infarctus du myocarde, de greffe de pontage d'artère coronaire ou d'intervention coronarienne percutanée dans les 6 mois précédant l'inclusion ont été exclus. L'utilisation d'agents gastroprotecteurs et d'aspirine à faible dose était autorisée dans les études.

Sécurité générale :

Il n'y avait pas de différence significative entre l'étoricoxib et le diclofénac dans le taux d'événements

PINOXIB 60 (Etoricoxib 60 mg Comprimés)

cardiovasculaires. Des effets indésirables cardiorénaux ont été observés plus fréquemment avec l'étoricoxib qu'avec le diclofénac, et cet effet était lié à la dose (voir les résultats spécifiques ci-dessous). Des effets gastro-intestinaux et hépatiques ont été observés significativement plus souvent avec le diclofénac que l'étoricoxib. L'incidence des effets indésirables observés sous EDGE et EDGE II et des effets indésirables jugés graves ou ayant entraîné l'abandon du traitement dans l'étude MEDAL était plus élevée avec l'étoricoxib que le diclofénac.

Résultats d'innocuité cardiovasculaire:

Le taux d'événements indésirables cardiovasculaires graves thrombotiques confirmés (événements cardiaques, cérébrovasculaires et vasculaires périphériques) était comparable entre l'étoricoxib et le diclofénac et les données sont résumées dans le tableau ci-dessous. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les taux d'événements thrombotiques entre l'étoricoxib et le diclofénac dans tous les sous-groupes analysés, y compris les catégories de patients pour une gamme de risque cardiovasculaire de base. Considérés séparément, les risques relatifs d'effets indésirables cardiovasculaires graves thrombotiques confirmés avec l'étoricoxib à 60 mg ou 90 mg par rapport au diclofénac à 150 mg étaient similaires.

La mortalité CV, ainsi que la mortalité globale, étaient similaires entre les groupes de traitement par l'étoricoxib et le diclofénac.

Événements cardiorénaux:

Environ 50% des patients inclus dans l'étude MEDAL avaient des antécédents d'hypertension artérielle au départ. Dans l'étude, l'étoricoxib était statistiquement significativement plus élevé que le diclofénac en raison des effets indésirables liés à l'hypertension. L'incidence des effets indésirables liés à l'insuffisance cardiaque congestive (arrêt de traitement et événements graves) est survenue à des taux similaires pour l'étoricoxib 60 mg par rapport au diclofénac 150 mg, mais était plus élevée pour l'étoricoxib 90 mg par rapport au diclofénac 150 mg (statistiquement significatif pour 90 mg d'étoricoxib par rapport à 150 mg). Diclofénac dans la cohorte MEDAL OA). La fréquence des effets indésirables confirmés d'insuffisance cardiaque congestive (événements graves ayant entraîné une hospitalisation ou une visite à un service d'urgence) n'a pas été significativement supérieure avec l'étoricoxib par rapport au diclofénac 150 mg, et cet effet était lié à la dose. L'incidence des arrêts de traitement dus aux événements indésirables liés à l'œdème était plus élevée pour l'étoricoxib que pour le diclofénac 150 mg, et cet effet était fonction de la dose (statistiquement significatif pour l'étoricoxib 90 mg, mais pas pour l'étoricoxib 60 mg). Les résultats pour EDGE et EDGE II étaient cohérents avec ceux décrits pour l'étude MEDAL. Dans les différentes études du programme MEDAL, pour l'étoricoxib (60 mg ou 90 mg), l'incidence absolue d'arrêt du traitement dans n'importe quel groupe traité jusqu'à 2,6% pour l'hypertension, jusqu'à 1,9% pour l'œdème et jusqu'à 1,1% pour l'insuffisance cardiaque congestive. , avec des taux plus élevés d'arrêt observé avec 90 mg d'étoricoxib que 60 mg d'étoricoxib.

Résultats de la tolérance gastro-intestinale du programme MEDAL:

Un taux significativement plus faible d'arrêt du traitement pour tout événement indésirable clinique (p. Ex. Dyspepsie, douleur abdominale, ulcère) a été observé avec l'étoricoxib par rapport au diclofénac dans chacune des études à trois volets du programme MEDAL. Les taux d'abandons dus à des événements gastro-intestinaux cliniques indésirables par cent patients-années sur l'ensemble de la période d'étude étaient les suivants: 3,23 pour l'étoricoxib et 4,96 pour le diclofénac dans l'étude MEDAL; 9,12 avec l'étoricoxib et 12,28 avec le diclofénac dans l'étude EDGE; et 3,71 avec l'étoricoxib et 4,81 avec le diclofénac dans l'étude EDGE II.

Résultats de sécurité gastro-intestinale du programme MEDAL:

Les événements gastro-intestinaux supérieurs ont été définis comme des perforations, des ulcères et des saignements. Le sous-ensemble des événements gastro-intestinaux supérieurs considérés comme compliqués comprend les perforations, les obstructions et les saignements compliqués; le sous-groupe d'événements gastro-intestinaux supérieurs considérés comme non compliqués comprenait des saignements non compliqués et des ulcères non compliqués. Un taux significativement plus faible d'événements gastro-intestinaux supérieurs a été observé avec l'étoricoxib par rapport au diclofénac. Il n'y avait pas de différence significative entre l'étoricoxib et le diclofénac dans le taux d'événements compliqués. Pour le sous-ensemble d'hémorragies gastro-intestinales hautes (complications associées et non compliquées), il n'existait pas de différence significative entre l'étoricoxib et le diclofénac. Le bénéfice gastro-intestinal supérieur de l'étoricoxib par rapport au diclofénac n'était pas statistiquement significatif chez les patients traités par de l'aspirine à faible dose concomitante (environ 33% des patients).

Les taux pour cent événements-patients d'événements cliniques confirmés compliqués et non compliqués de l'appareil digestif supérieur (perforations, ulcères et saignements) étaient de 0,67 (IC à 95%: 0,57, 0,77) avec

PINOXIB 60 (Etoricoxib 60 mg Comprimés)

l'étoricoxib et de 0,97 (IC à 95%: 0,85, 1,10) avec le diclofénac. , donnant un risque relatif de 0,69 (IC à 95%: 0,83).

Le taux d'événements gastro-intestinaux supérieurs confirmés chez les patients âgés a été évalué et la réduction la plus importante a été observée chez les patients âgés de ≥ 75 ans (1,35 [IC 95% 0,94, 1,87] versus 2,78 [événements IC 95% 2,14, 3,56] pour cent patients -années pour l'étoricoxib et le diclofénac, respectivement.

Les taux d'événements cliniques confirmés de l'IG inférieur (perforation, obstruction ou hémorragie de l'intestin grêle ou grand intestin) ne différaient pas significativement entre l'étoricoxib et le diclofénac.

Résultats de sécurité hépatique du programme MEDAL:

L'étoricoxib était associé à un taux d'arrêt du traitement statistiquement significativement plus faible que le diclofénac en raison d'effets indésirables liés au foie. Dans le programme groupé MEDAL, 0,3% des patients sous étoricoxib et 2,7% des patients sous diclofénac ont été arrêtés en raison d'effets indésirables liés à l'hépatite. Le taux par centaine d'années-patients était de 0,22 sur l'étoricoxib et de 1,84 pour le diclofénac (la valeur p était $<0,001$ pour l'étoricoxib par rapport au diclofénac). Cependant, la plupart des expériences indésirables hépatiques du programme MEDAL n'ont pas été graves.

Données supplémentaires sur la sécurité cardiovasculaire thrombotique

Dans les études cliniques excluant les études du programme MEDAL, environ 3 100 patients ont été traités avec de l'étoricoxib ≥ 60 mg par jour pendant 12 semaines ou plus. Il n'y avait pas de différence discernable dans le taux d'événements cardiovasculaires thrombotiques graves confirmés entre les patients recevant de l'étoricoxib ≥ 60 mg, un placebo ou des AINS non naproxènes. Cependant, le taux de ces événements était plus élevé chez les patients recevant l'étoricoxib que chez ceux recevant 500 mg de naproxène deux fois par jour. La différence d'activité antiplaquettaire entre certains AINS inhibiteurs de la COX-1 et les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 peut être d'importance clinique chez les patients présentant un risque d'événements thrombo-emboliques. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 réduisent la formation de prostacycline systémique (et donc possiblement endothéliale) sans affecter le thromboxane plaquettaire. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie.

Données de sécurité gastro-intestinales supplémentaires

Dans deux études d'endoscopie à double insu d'une durée de 12 semaines, l'incidence cumulée d'ulcérations gastroduodénales était significativement plus faible chez les patients traités par l'étoricoxib à 120 mg une fois par jour que chez les patients traités par le naproxène à 500 mg deux fois par jour ou par l'ibuprofène à 800 mg trois fois par jour. L'étoricoxib avait une incidence d'ulcération plus élevée par rapport au placebo.

Etude de la fonction rénale chez le sujet âgé

Une étude randomisée, à double insu, contrôlée par placebo et à groupes parallèles a évalué les effets de 15 jours de traitement à l'étoricoxib (90 mg), au célécoxib (200 mg deux fois par jour), au naproxène (500 mg deux fois par jour) et à un placebo sur l'excrétion urinaire de sodium, pression artérielle et autres paramètres de la fonction rénale chez les sujets âgés de 60 à 85 ans recevant un régime sodique de 200 mEq / jour. L'étoricoxib, le célécoxib et le naproxène ont eu des effets similaires sur l'excrétion urinaire de sodium au cours des deux semaines de traitement. Tous les comparateurs actifs ont présenté une augmentation par rapport au placebo par rapport à la pression artérielle systolique; Cependant, l'étoricoxib était associé à une augmentation statistiquement significative le 14e jour par rapport au célécoxib et au naproxène (variation moyenne par rapport à la valeur initiale de la pression artérielle systolique: étoricoxib 7,7 mmHg, célécoxib 2,4 mmHg, naproxène 3,6 mmHg).

b. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'étoricoxib administré par voie orale est bien absorbé. La biodisponibilité absolue est d'environ 100%. Après l'administration à raison de 120 mg une fois par jour à l'état d'équilibre, la concentration plasmatique maximale (C_{max} moyenne géométrique = 3,6 µg / ml) a été observée environ 1 heure (T_{max}) après l'administration à des adultes à jeun. L'aire moyenne géométrique sous la courbe (ASC_{0-24h}) était de 37,8 µg.h / ml. La pharmacocinétique de l'étoricoxib est linéaire dans la plage de doses cliniques.

L'administration d'une dose de 120 mg n'a eu aucun effet sur l'absorption d'étoricoxib avec des aliments (repas riche en graisses). Le taux d'absorption a été affecté, entraînant une diminution de 36% de la C_{max} et une augmentation du T_{max} de 2 heures. Ces données ne sont pas considérées comme cliniquement significatives. Lors des essais cliniques, l'étoricoxib a été administré sans tenir compte de la prise de nourriture.

PINOXIB 60 (Etoricoxib 60 mg Comprimés)

Distribution

L'étoricoxib est lié à environ 92% aux protéines plasmatiques humaines dans l'intervalle de concentrations compris entre 0,05 et 5 µg / ml. Le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vdss) était d'environ 120 L chez l'homme. L'étoricoxib traverse le placenta chez le rat et le lapin et la barrière hémato-encéphalique chez le rat.

Biotransformation

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

Cinq métabolites ont été identifiés chez l'homme. Le principal métabolite est le dérivé d'acide 6'-carboxylique d'étoricoxib formé par une oxydation supplémentaire du dérivé 6'-hydroxyméthyle. Ces principaux métabolites ne présentent aucune activité mesurable ou ne sont que faiblement actifs en tant qu'inhibiteurs de la COX-2. Aucun de ces métabolites n'inhibe la COX-1.

Élimination

À la suite de l'administration d'une dose intraveineuse unique de 25 mg d'étoricoxib radiomarquée à des sujets en bonne santé, 70% de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine et 20% dans les fèces, principalement sous forme de métabolites. Moins de 2% ont été récupérés sous forme inchangée.

L'élimination de l'étoricoxib s'effectue presque exclusivement par métabolisme, suivi de l'excrétion rénale. Les concentrations d'étoricoxib à l'état d'équilibre sont atteintes dans les sept jours suivant l'administration une fois par jour de 120 mg, avec un taux d'accumulation d'environ 2, ce qui correspond à une demi-vie d'environ 22 heures. La clairance plasmatique après une dose intraveineuse de 25 mg est estimée à environ 50 ml / min.

1.6 Données pharmaceutiques**a. Liste des excipients**

1	Amidon de maïs BP
2	Monohydrate de lactose
3	Glycolate d'amidon sodique (type A)
4	Povidone (K-30) BP
5	Alcool isopropylique BP
6	Stéarate de magnésium BP
7	Silice anhydre colloïdale BP
8	Crosscarmellose Sodium (AC-DI-SOL) USP
9	Hypromellose BP
10	Dioxyde de titane BP
11	PEG-6000 BP
12	Talc purifié BP
13	Alcool isopropylique BP
14	Dichlorométhane BP

ETRICOX 60 (Etoricoxib 60 mg Comprimés)

b. Incompatibilités

Aucun

c. Durée de vie

36 mois

Durée de vie après dilution ou reconstitution selon les instructions.

Non applicable

Durée de conservation après première ouverture

Non applicable

d. Précautions particulières pour le stockage

Conserver à une température inférieure à 30°C. Protéger de la lumière.

e. Nature et contenu du récipient

Blister de comprimés Alu-Alu de 10'S. Ces 1 blisters Alu-Alu sont emballés dans un carton imprimé avec l'insert d'emballage.

1.7 Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Pinnacle Life Science Pvt. Ltd.
Mahendra Industrial Estate, 3rd Floor
Plot no .109-D, Rd no 29
Sion (East), Mumbai 400 022, INDIA

1.8 Numéro d'autorisation de mise sur le marché :

MNB/08/729

1.9 Nom du fabricant :

Pinnacle Life Science Pvt. Ltd.
Khasra No. 1328-1330, Village Manpura, Tehsil-Baddi,
Distt. Solan, Himachal Pradesh (H.P.) - 174101, Inde.

1.10 Date de la première autorisation/ renouvellement de l'autorisation

20-13-2014

1.11 Date de la révision du texte

10 May 2021