

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrETODOLAC

Capsules d'étodolac BP

200 mg et 300 mg

ANTI-INFLAMMATOIRE

AA PHARMA INC.

**1165 Creditstone
Road, Unit #1
Vaughan, Ontario
L4K 4N7**

DATE DE PREPARATION :
8 décembre, 2021

Numéro de contrôle : 258812

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrETODOLAC

Capsules d'étodolac BP

200 mg et 300 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anti-inflammatoire

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'étodolac est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) doté de propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques dans des modèles animaux. Les effets pharmacologiques de l'étodolac seraient liés à l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines au siège de l'inflammation.

ETODOLAC est un mélange racémique de R- et S-étodolac. Comme les autres AINS, il a été démontré dans des modèles animaux que la forme S est biologiquement active, contrairement à la forme R. Les deux énantiomères sont stables et il ne se produit aucune conversion R-S *in vivo*.

D'après des études *in vitro* menées sur des chondrocytes humains, l'étodolac peut préserver le phénotype du collagène tout en inhibant la biosynthèse des prostaglandines (PGE₂). Les résultats ont démontré que l'étodolac n'affectait pas la fonction normale des chondrocytes, comme cela a été évalué par le taux de synthèse de l'ADN, la synthèse des protéoglycanes, la production de collagène de type II et la production de collagénase. L'étodolac a maintenu la synthèse du collagène de type II et a partiellement bloqué les effets de l'interleukine-1 (IL-1). Néanmoins, la synthèse des PGE₂ a significativement diminué en présence d'étodolac. Ces résultats doivent être vérifiés par des tests *in vivo*.

Pharmacocinétique

L'étodolac est bien absorbé après son administration par voie orale. La disponibilité systémique de l'étodolac est d'au moins 80 %, et le médicament ne subit pas de métabolisme de premier passage significatif. La proportionnalité avec la dose basée d'après l'ASC (aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps) est linéaire suivant l'administration de doses pouvant atteindre 600 mg toutes les 12 heures. L'étodolac se lie à plus de 99 % des protéines plasmatiques.

| Paramètres pharmacocinétiques de l'étodolac à l'état d'équilibre (n = 267) | | |
|--|--------------------------------|-----------------|
| Paramètres cinétiques | Notation scientifique (unités) | Moyenne ± É.-T. |
| Ampleur de l'absorption orale (biodisponibilité) | F (%) | ≥80 |
| Délai avant le pic des concentrations | T _{max} (h) | 1,7 ± 1,3 |
| Clairance d'une dose orale | CL/F (mL/h/kg) | 47 ± 16 |
| Volume du compartiment central | V _c /F (mL/kg) | 132 ± 47 |
| Volume à l'état d'équilibre | V _{ss} /F (mL/kg) | 362 ± 129 |
| Demi-vie de distribution | t _{1/2} □ (h) | 0,71 ± 0,50 |
| Demi-vie terminale | t _{1/2} □ (h) | 7,3 ± 4,0 |

Les concentrations plasmatiques moyennes maximales vont de 14 ± 4 à 37 ± 9 mcg/mL environ après l'administration de doses uniques de 200 à 600 mg; elles sont atteintes en 80 ± 30 minutes. La clairance plasmatique moyenne de l'étodolac est de 47 (± 16) mL/h/kg; sa demi-vie d'élimination terminale est de 7,3 (± 4,0) heures.

L'étodolac est amplement métabolisé dans le foie; son élimination se fait par voie rénale et ses métabolites constituent sa principale voie d'élimination. Environ 72 % de la dose administrée se retrouve dans l'urine, aux proportions suivantes de la dose administrée en % :

| | |
|--|------|
| Étodolac, forme inchangée | 1 % |
| Glucuronide d'étodolac | 13 % |
| Métabolites hydroxylés (6-, 7- et 8- OH) | 5 % |
| Glucuronides des métabolites hydroxylés | 20 % |
| Métabolites non identifiés | 33 % |

L'excrétion fécale représentait 16 % de la dose. Par conséquent, la circulation entérohépatique, le cas échéant, n'est pas importante.

Le degré d'absorption de l'étodolac n'est pas affecté lorsqu'il est administré après un repas ou avec un antiacide. Cependant, la consommation d'aliments réduit de moitié environ le pic des concentrations, et augmente le délai précédant le pic des concentrations, qui passe de 1,4 à 3,8 heures. L'administration concomitante d'un antiacide diminue le pic des concentrations d'environ 15 à 20 %, en l'absence d'un effet mesurable sur le délai précédant le pic.

Lors d'études menées chez des sujets âgés, l'âge s'est révélé n'avoir aucun effet sur la demi-vie de l'étodolac ou sa liaison aux protéines, et on n'a pas noté d'accumulation du médicament. La clairance de l'étodolac a diminué d'environ 15 %. Étant donné que la réduction de la clairance est légère, aucun ajustement posologique n'est généralement nécessaire chez les sujets âgés, sur la base de la pharmacocinétique. Chez les sujets âgés, un ajustement posologique pourrait être nécessaire, et ce, en fonction de la taille corporelle; ceux-ci pourraient être plus sensibles aux effets des antiprostaglandines par rapport aux patients plus jeunes.

Lors d'études sur les effets d'une insuffisance rénale légère à modérée, aucune différence significative quant à l'élimination de l'étodolac total ou libre n'a été observée. Chez les patients sous hémodialyse, on a noté une clairance apparente de 50 % plus élevée de l'étodolac total à cause de sa fraction non liée, qui était de 50 % plus importante. La clairance de l'étodolac libre n'a pas été altérée, ce qui indique l'importance de la liaison aux protéines pour l'élimination de l'étodolac. Néanmoins, l'étodolac n'est pas dialysable. Aucun ajustement de l'étodolac n'est

généralement requis chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée; cependant, l'étodolac doit être utilisé avec prudence chez de tels patients, car comme les autres AINS, il pourrait diminuer davantage la fonction rénale de certains patients atteints d'insuffisance rénale.

Chez les patients présentant une cirrhose compensée, l'élimination de l'étodolac total ou libre n'est pas modifiée. Bien qu'aucun ajustement posologique ne soit généralement requis chez cette population de patients, la clairance de l'étodolac dépend de la fonction hépatique et pourrait être réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire et à dose unique portant sur ETODOLAC en capsules de 300 mg (AA Pharma Inc.) et Ultradol® en capsules de 300 mg (Procter & Gamble Pharmaceuticals Canada Inc.) a été menée chez 24 hommes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 23 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Étodolac (1 x 300 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|--|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'étude ¹ | Substance de référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (µg·h/mL) | 93,34 97,25 (30) | 96,58 100,99 (31) | 96,6 | 92,6-100,9 |
| ASC _I (µg·h/mL) | 96,15 100,88 (34) | 99,62 105,20 (36) | 96,5 | 92,5-100,7 |
| C _{max} (µg/mL) | 17,52 17,80 (18) | 19,89 20,76 (28) | 88,1 | 78,0-99,4 |
| T _{max} ₃ (h) | 1,50 (0,753,00) | 1,25 (0,504,00) | | |
| T _½ ₄ (h) | 7,03 (25) | 7,12 (30) | | |

¹ ETODOLAC (étodolac) en capsules de 300 mg (AA Pharma Inc.)

² Ultradol® (étodolac) en capsules de 300 mg (Procter & Gamble Pharmaceuticals Canada Inc.)

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle).

⁴ Exprimée sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ETODALAC est indiqué pour une utilisation à court ou à long terme pour le soulagement des signes et des symptômes de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose (maladie articulaire dégénérative).

CONTRE-INDICATIONS

ETODOLAC ne doit pas être utilisé chez les patients qui ont déjà présenté une hypersensibilité à l'étodolac. À cause du risque de réactivité croisée, ETODOLAC ne doit pas être administré aux patients qui présentent de l'asthme, une rhinite, une réaction urticarienne ou d'autres réactions allergiques pendant le traitement par un AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces patients.

ETODOLAC ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un ulcère gastroduodéal actif ou des maladies inflammatoires du tractus gastro-intestinal.

MISES EN GARDE

Des ulcérations gastroduodéales, des perforations et des saignements digestifs, parfois graves et occasionnellement mortels, ont été rapportés pendant le traitement par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris l'étodolac.

ETODOLAC doit être administré sous étroite surveillance médicale aux patients prédisposés à l'irritation du tube digestif, surtout en présence d'antécédents d'ulcère gastroduodéal, de méléna, de diverticulose ou d'autre maladie inflammatoire gastro-intestinale (comme la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn). Dans ces cas, le médecin doit peser les avantages du traitement par rapport à ses dangers possibles (voir Contre-indications et Effets indésirables).

Il faut demander aux patients prenant tout AINS, y compris ce médicament, de communiquer immédiatement avec un médecin s'ils présentent des symptômes ou des signes évoquant une ulcération gastroduodénale ou un saignement gastro-intestinal. Ces réactions peuvent se produire à tout moment pendant le traitement, et ce, sans signes ni symptômes d'alarme.

Les patients âgés, les sujets de santé fragile et ceux atteints d'incapacités semblent présenter un risque accru de diverses réactions indésirables liées aux AINS. Comme c'est le cas des autres AINS, ETODALAC doit être utilisé avec une prudence accrue et sous étroite surveillance chez ces patients; il faut envisager d'instaurer une dose initiale inférieure à la dose habituelle, et apporter des ajustements posologiques au besoin sur une base individuelle.

Grossesse et allaitement

L'innocuité d'ETODALAC pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie; son utilisation pendant la grossesse ou l'allaitement n'est donc pas recommandée.

Lors d'études sur la tératologie, des cas isolés d'altération du développement des membres ont été observés et incluaient une polydactylie, une oligodactylie, une syndactylie et des phalanges non ossifiées chez les rats, ainsi qu'une oligodactylie et une synostose des métatarses chez le lapin. Ces cas ont été observés à des doses (2 à 14 mg/kg/jour) avoisinant les doses cliniques chez l'humain. Toutefois, la fréquence et la répartition des groupes de doses liées à ces résultats lors des études initiales ou répétées n'ont pas permis d'établir un lien clair médicament-réponse ou dose-réponse.

Lors des études menées chez les rats avec l'éto dolac, comme avec les autres médicaments qui inhibent la synthèse des prostaglandines, une fréquence accrue de dystocie, de parturition retardée et de survie moindre des petits a été notée. Les effets d'ETODOLAC sur le travail et

l'accouchement des femmes enceintes sont inconnus.

On ne sait pas si l'étodolac est excrété dans le lait maternel chez l'humain. La prudence s'impose si ETODOLAC est administré à des femmes qui allaitent car de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'ETODALAC chez les enfants n'ont pas été établies, de sorte que le médicament n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

PRÉCAUTIONS

Appareil digestif

Si un ulcère gastroduodéal est soupçonné ou avéré, ou en cas d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale chez des patients traités par ETODOLAC, il faut immédiatement arrêter le médicament et instaurer un traitement adéquat, puis surveiller de près le patient.

Aucune donnée ne prouve avec certitude que l'administration concomitante d'antagonistes des récepteurs de l'histamine H₂ et/ou d'antiacides pourra prévenir la survenue d'effets secondaires gastro-intestinaux ou permettre la poursuite du traitement par ETODOLAC si de telles réactions apparaissent.

Fonction rénale

Comme c'est le cas des autres AINS, l'administration à long terme d'étodolac à des animaux a entraîné une nécrose des papilles rénales et d'autres pathologies rénales. Chez l'humain, certains rapports font état de néphrite interstitielle aiguë avec hématurie, protéinurie et,

occasionnellement, syndrome néphrotique.

Chez les patients présentant des affections prérénales entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou de la volémie, étant donné que les prostaglandines rénales ont un rôle de soutien dans le maintien de l'irrigation rénale, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens peut précipiter une décompensation rénale manifeste à cause d'une réduction dose-dépendante de la production de prostaglandines. Les patients les plus à risque sont ceux présentant une dysfonction rénale, une insuffisance cardiaque, une dysfonction hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les sujets âgés.

Après l'arrêt du traitement par des AINS, on note habituellement un retour à l'état préthérapeutique.

L'étadolac et ses métabolites sont principalement éliminés par voie rénale, et le médicament doit donc être utilisé avec beaucoup de prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

Dans ces cas, des doses inférieures d'ETODOLAC sont à envisager, et il faut surveiller de près les patients. Pendant le traitement à long terme, il faut surveiller périodiquement la fonction rénale.

Fonction hépatique

Comme les autres AINS, des hausses à la limite de la normale de certains tests de la fonction hépatique sont possibles chez jusqu'à 15 % des patients. Lors de la poursuite du traitement, ces anomalies peuvent évoluer, demeurer essentiellement inchangées ou être transitoires. Des augmentations significatives (trois fois la limite supérieure normale) des taux d'ALT (SGPT) ou d'AST (SGOT) sont survenues lors d'essais cliniques contrôlés sur l'étodolac chez environ 1 % des patients. On doit évaluer tout patient présentant des symptômes ou des signes suggérant une dysfonction hépatique ou présentant des anomalies dans les tests de la fonction hépatique

en vue de déceler la survenue de réactions hépatiques plus graves durant le traitement par ce médicament. Des réactions hépatiques graves y compris la jaunisse et des cas d'hépatite mortelle ont été rapportées avec ce médicament, comme avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Bien que de telles réactions soient rares, si des anomalies des tests de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent, en cas de signes cliniques et de symptômes correspondant à ceux d'une maladie hépatique, ou en cas de manifestations systémiques (p. ex. éosinophilie, éruption cutanée, etc.), ce médicament doit être arrêté.

Pendant le traitement à long terme, il faut surveiller périodiquement les tests de la fonction hépatique. Si ce médicament doit être utilisé en présence d'une dysfonction hépatique, il faut le faire sous une surveillance stricte.

Équilibre hydroélectrolytique

La rétention aqueuse et l'œdème ont été rapportés; par conséquent, comme c'est le cas de nombreux autres AINS, il faut tenir compte du risque de déclenchement d'une insuffisance cardiaque congestive chez les sujets âgés ou ceux atteints d'une dysfonction cardiaque.

ETODOLAC doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, de l'hypertension et des maladies rénales, ainsi que chez ceux qui se rétablissent d'interventions chirurgicales sous anesthésie générale ou qui sont atteints d'autres affections prédisposant à la rétention aqueuse. Tout traitement par un AINS comporte des risques d'hyperkaliémie, en particulier chez les patients suivants : patients atteints de diabète sucré ou d'insuffisance rénale, personnes âgées ou patients recevant conjointement des bêtabloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou certains diurétiques.

Il faut surveiller périodiquement les électrolytes pendant le traitement à long terme, notamment chez les patients à risque.

Hématologie

Les médicaments inhibant la biosynthèse des prostaglandines interfèrent dans une certaine mesure avec la fonction plaquettaire et la réponse vasculaire à un saignement; par conséquent, les patients pouvant être affectés par cette inhibition doivent être observés de près lorsqu'ils prennent ETODOLAC.

Les dyscrasies sanguines associées à l'emploi des AINS sont rares, mais peuvent avoir des conséquences graves.

L'anémie est souvent observée dans les cas de polyarthrite rhumatoïde, elle est parfois aggravée par la prise d'AINS, qui peuvent produire une rétention aqueuse ou un saignement digestif mineur chez certains patients. Par conséquent, il faut mesurer fréquemment les taux d'hémoglobine des patients dont le taux initial d'hémoglobine est de 10 g/dL ou moins et qui doivent suivre un traitement à long terme.

Infection

Comme c'est le cas des autres anti-inflammatoires, l'étodolac peut masquer les signes habituels d'une infection.

Ophthalmologie

Des cas de vision trouble et/ou moindre ont été rapportés pendant la prise d'étodolac et d'autres AINS. Si de tels symptômes apparaissent, il faut arrêter ce médicament et effectuer un examen ophtalmologique; cet examen doit être effectué à des intervalles périodiques chez tout patient recevant ce médicament à long terme.

Hypersensibilité

Comme c'est le cas des autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, en l'absence d'une exposition

antérieure au médicament; par conséquent, il faut attentivement interroger le patient quant à ses antécédents d'asthme, de polypes nasaux, d'urticaire et d'hypotension associés aux AINS avant d'instaurer le traitement.

Interactions médicamenteuses

Antiacides : l'administration concomitante d'antiacides n'a aucun effet apparent sur le degré d'absorption de l'étodolac. Cependant, les antiacides peuvent diminuer le pic des concentrations de 15 à 20 % sans pour autant avoir d'effet détectable sur le délai précédant le pic.

Acide acétylsalicylique (AAS) : lorsque l'étodolac est administré avec l'AAS, il se lie moins aux protéines, mais la clairance de l'étodolac libre n'est pas affectée. La signification clinique de cette interaction est inconnue; toutefois, comme avec les autres AINS, l'administration concomitante d'ETODOLAC et d'AAS n'est généralement pas recommandée à cause du risque accru d'effets indésirables.

Warfarine : l'administration concomitante de warfarine et d'étodolac diminue la liaison aux protéines de la warfarine, mais on ne note aucun changement quant à la clairance de la warfarine libre. On ne note aucune différence significative quant à l'effet pharmacodynamique de la warfarine administrée seule et de la warfarine administrée avec l'étodolac d'après les mesures du temps de prothrombine. Par conséquent, le traitement concomitant par la warfarine et ETODALAC ne devrait pas nécessiter d'ajustement posologique de ces médicaments. La prudence est de mise toutefois car des interactions ont été observées avec d'autres AINS.

Phénytoïne : l'étodolac ne produit pas d'interaction pharmacocinétique apparente lorsqu'il est administré avec la phénytoïne.

Glyburide : l'étodolac ne produit pas d'interaction pharmacocinétique apparente ou pharmacodynamique lorsqu'il est administré avec le glyburide.

Diurétiques : l'étodolac n'a pas d'interaction pharmacocinétique apparente lorsqu'il est administré avec le furosémide ou l'hydrochlorothiazide; l'étodolac n'atténue pas non plus la réponse

diurétique de ces médicaments chez des volontaires sains. ETODOLAC, comme d'autres AINS, doit néanmoins être utilisé avec prudence chez les patients traités par des diurétiques ou présentant une insuffisance cardiaque, rénale ou hépatique (voir Fonction rénale).

Antihypertenseurs : les AINS peuvent réduire l'effet antihypertensif du propranolol et d'autres bêtabloquants ainsi que d'autres antihypertenseurs.

Cyclosporine, digoxine, lithium, méthotrexate : l'étodolac, comme d'autres AINS, par des effets sur les prostaglandines rénales, peut causer des changements dans l'élimination de ces médicaments et augmenter de ce fait les taux sériques de digoxine, de lithium et de méthotrexate, et entraîner une toxicité accrue. Une néphrotoxicité associée à la cyclosporine peut aussi être accentuée. Les patients recevant ces médicaments, qui reçoivent de l'étodolac ou tout autre AINS, et particulièrement les patients atteints d'insuffisance rénale, doivent être observés à la recherche de toxicités spécifiques de ces médicaments (surveillance des taux plasmatiques de médicament).

Liaison aux protéines : les données provenant d'études *in vitro* utilisant le pic des concentrations sériques à des doses thérapeutiques rapportées chez l'humain montrent que la fraction libre de l'étodolac n'est pas significativement altérée par l'ibuprofène, l'acétaminophène, la phénytoïne, le probénécide, l'indométhacine, le chlorpropamide, le glyburide, le naproxène, le glipizide ou le piroxicam.

En revanche, la phénylbutazone entraîne une augmentation (d'environ 80 %) de la fraction libre de l'étodolac. Bien que des études *in vivo* n'aient pas été réalisées pour déterminer si la clairance de l'étodolac change à cause de l'administration concomitante de phénylbutazone, il n'est pas recommandé de les administrer en concomitance.

Interactions avec les constantes biologiques

L'urine des patients traités par l'étdolac peut occasionner une réaction faussement positive de la bilirubine urinaire (urorubine) à cause de la présence de métabolites phénoliques de l'étdolac. Les épreuves diagnostiques sur bandelettes réactives, servant à détecter les corps cétoniques dans l'urine, ont occasionné des faux positifs chez certains patients traités par l'étdolac. En général, ce phénomène n'a pas été associé à d'autres épisodes cliniquement significatifs. Aucun lien lié à la dose n'a été observé.

Le traitement par l'étdolac est associé à une légère diminution des taux sériques d'acide urique. Lors des essais cliniques, des diminutions moyennes de 1-2 mg (%) ont été observées chez des patients souffrant d'arthrite et traités par l'étdolac (600 mg à 1 000 mg/jour) après 4 semaines de traitement. Ces taux sont restés stables jusqu'à un an de traitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables aux anti-inflammatoires non stéroïdiens les plus courantes sont des réactions gastro-intestinales, dont la plus grave est l'ulcère gastroduodéal, avec ou sans saignement. Des cas mortels sont survenus occasionnellement, en particulier chez les sujets âgés.

Les données sur les réactions indésirables de l'étdolac proviennent de 2 629 patients souffrant d'arthrite et traités par l'étdolac dans le cadre d'essais cliniques à double insu et ouverts de 4 à 320 semaines, ainsi que d'études de pharmacovigilance à l'échelle mondiale portant sur approximativement 60 000 patients.

Lors des études cliniques, l'étdolac a généralement été bien toléré. La plupart des réactions indésirables étaient légères et transitoires. Lors des essais cliniques contrôlés, le taux d'abandon du traitement à cause d'événements indésirables était de 9 % chez les patients traités par

l'étodolac.

On énumère ci-dessous les effets rapportés par les patients à raison d'une fréquence supérieure ou égale à 1 %, ou inférieure à 1 %, lors des essais cliniques et de la pharmacovigilance lorsque l'étodolac a été administré à des doses pouvant atteindre 1 000 mg par jour.

Fréquence \geq 1 %

Gastro-intestinal : nausée, diarrhée, douleur épigastrique, brûlures d'estomac, indigestion, flatulences, douleur abdominale, crampes gastro-intestinales, distension abdominale, constipation, vomissements, dyspepsie, gastrite, méléna.

Système nerveux central : céphalées, étourdissements, somnolence, insomnie, nervosité/anxiété, dépression.

Dermatologique : dermatite se traduisant par une éruption cutanée (érythémateuse, vésiculaire, maculopapulaire, morbilliforme, pétéchiale ou eczémateuse) ou prurit.

Malaise général : fatigue, faiblesse/malaise.

Urogénital : pollakiurie, dysurie.

Système métabolique : rétention aqueuse/œdème.

Yeux, oreilles, nez et gorge : acouphènes, vision trouble.

Incidence < 1 %

Gastro-intestinal : ulcère gastroduodéal avec/sans hémorragie et/ou perforation gastro-intestinales; hématomèse; saignement rectal; changement des selles (molles, avec mucus ou augmentation du nombre et/ou de la fréquence); anomalies du goût y compris perte du goût; éructation; stomatite; hépatite; cholestase; ictère; œsophagite avec ou sans érosions ou sténose ou cardiospasme; colite; pancréatite.

Système nerveux central : agitation; confusion; vertiges; syncope; cauchemars; apragmatisme; incapacité à se concentrer, somnolence.

Dermatologique : urticaire; œdème de Quincke; alopecie; muqueuses douloureuses, sèches, enflammées ou enflées y compris la bouche, la langue et les lèvres; photosensibilité; desquamation; susceptibilité aux ecchymoses; ongles friables; dermatite exfoliante; syndrome de Stevens-Johnson, vasculite cutanée avec purpura; érythème polymorphe.

Yeux, oreilles, nez et gorge : perte d'audition, troubles visuels y compris teichopsie; épistaxis; otalgie; pression/pulsation dans les oreilles; sensation de brûlure aux yeux/au nez; élancement derrière les yeux; photophobie; conjonctivite.

Extrémités : paresthésie; crampes musculaires; fatigue musculaire; mouvement musculaire involontaire; douleur aux bras/mains/épaules; tremblements aux mains; sensibilité à la palpation; nodule sous-cutané/de la première articulation métatarso-phalangienne.

Malaise général : pyrexie; frissons; léthargie; vasculite; détérioration de l'état général; sensibilité des seins à la palpation.

Urogénital : dysurie; miction impérieuse; hématurie; nycturie; saignement vaginal; difficulté à maintenir une érection; douleur recto-pubienne; cystite; leucorrhée; calculs rénaux; néphrite interstitielle; nécrose papillaire; insuffisance rénale; irrégularités des saignements utérins.

Système métabolique : changement du poids; changement de l'appétit; rougeurs; anorexie; soif excessive; bouffées de chaleur; diaphorèse.

Cardiovasculaire : hypertension; insuffisance cardiaque congestive; palpitations; tachycardie; douleur thoracique (costale, costochondrale ou rétrosternale); arythmies; infarctus du myocarde et oppression ou lourdeur à la poitrine.

Appareil respiratoire : dyspnée; asthme; bronchospasme; hyperventilation; éternuements et soupirs; bronchite; pharyngite; rhinite; sinusite.

Hypersensibilité : réaction anaphylactique/anaphylactoïde; œdème laryngé.

Hématologie : agranulocytose; pancytopénie; taux moindre d'hémoglobine; valeur moindre de l'hématocrite; anémie; anémie hémolytique; thrombocytopénie; leucopénie; neutropénie; éosinophilie; lymphocytes atypiques; augmentation du temps de saignement.

Constantes biologiques : taux élevé d'enzymes hépatiques; taux accru de créatinine sérique.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

En général, les symptômes consécutifs à un surdosage aigu d'AINS se limitent à la léthargie, à la somnolence, aux nausées, aux vomissements et à la douleur épigastrique, lesquels sont généralement réversibles avec des soins de soutien. L'hémorragie gastro-intestinale peut survenir; un cas de coma est déjà survenu après un surdosage massif d'ibuprofène et d'acide méfénamique. L'hypertension, l'insuffisance rénale aiguë et la dépression respiratoire peuvent survenir mais sont rares. Des réactions anaphylactoïdes ont été rapportées après ingestion thérapeutique d'AINS; elles peuvent survenir après un surdosage.

Traitement

À la suite d'un surdosage par des AINS, les patients doivent être pris en charge par des soins symptomatiques et de soutien. On ne dispose d'aucun antidote spécifique. Une décontamination intestinale peut être indiquée dans les 4 heures suivant l'apparition des symptômes ou suivant un surdosage important (5-10 fois la dose habituelle). Ces mesures doivent consister en une émèse et/ou en du charbon actif (60 à 100 g chez l'adulte; 1 à 2 g/kg

chez l'enfant) avec un purgatif osmotique. La diurèse forcée, l'alcalinisation de l'urine, l'hémodialyse ou l'hémoperfusion seraient probablement inutiles en raison de la liaison importante de l'étodolac aux protéines.

Un cas de surdosage intentionnel à l'étodolac a été rapporté (*Human Toxicol* 1988; 7: 203-204).

Il décrit une femme de 53 ans qui avait pris 15 à 46 capsules d'étodolac à 200 mg (3 à 8,6 grammes). Les concentrations plasmatiques d'étodolac ont été mesurées fréquemment au cours des quatre jours suivants. Cinq heures après l'ingestion (trois heures après un lavage gastrique), le taux plasmatique d'étodolac était de 22 µg/mL. Ces taux plasmatiques et le rétablissement subséquent en l'absence de signes ou de symptômes de toxicité à l'étodolac concordaient avec une absorption systémique de 600 à 800 mg. Ses analyses de laboratoire au moment de l'hospitalisation ont fait état d'un prolongement du temps de prothrombine et d'un résultat faussement positif à la bilirubine urinaire (attribué aux métabolites phénoliques de l'étodolac).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Adultes

La posologie recommandée d'ETODALAC pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose est de 200 à 300 mg deux fois par jour. Les patients peuvent également réagir à une seule dose quotidienne (400 mg ou 600 mg) administrée le soir.

L'innocuité de doses supérieures à 1 000 mg par jour, prises sur de longues périodes, n'a pas été établie. Afin de maximiser l'efficacité du traitement, la posologie doit être adaptée à chaque patient.

Personnes âgées

Comme c'est le cas de tout AINS, la prudence s'impose dans le traitement des sujets âgés; lorsqu'il faut individualiser leur posologie, une prudence particulière s'impose si on doit augmenter la dose, car les sujets âgés semblent moins tolérer les effets secondaires des AINS par rapport aux patients plus jeunes. Chez les patients de 65 ans ou plus autrement en bonne santé âgés, aucune différence considérable n'a été observée quant au profil d'effets secondaires de l'étodolac.

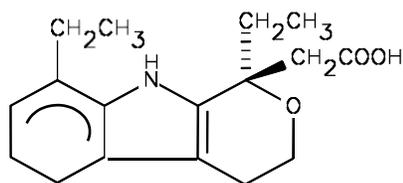
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Étodolac

Noms chimiques : (1RS)-1,8-diéthyle-1,3,4,9-tétrahydropyrano[3,4-b]indol-1-acide acétique

Formule développée :



and enantiomer

Formule moléculaire : C₁₇H₂₁NO₃

Masse moléculaire : 287,4 g/mol

Description : l'étodolac est une poudre cristalline blanche à blanc cassé. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, et très soluble dans l'éthanol (96 %).

Composition

ETODOLAC contient les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale, croscarmellose sodique, monohydrate de lactose, acide stéarique et talc. La capsule contient de l'oxyde de fer noir, de l'encre comestible, de la gélatine, du dioxyde de titane et de l'oxyde de fer jaune. L'encre contient de la laque d'aluminium érythrosine, de l'oxyde de fer jaune, de l'alcool n-butylique du propyléneglycol, de la laque en écailles et du dioxyde de titane.

Recommandations sur la stabilité et l'entreposage

Conserver à une température ambiante et (15 °C à 30 °C), à l'abri de l'humidité.

PRÉSENTATION DES FORMES POSOLOGIQUES

ETODALAC en capsules de 200 mg : chaque capsule de gélatine dure, de couleur gris clair/gris foncé, de taille no 0, portant l'inscription « 200 », contient 200 mg d'étodolac. Elles sont offertes en flacons de 100.

ETODALAC en capsules de 300 mg : chaque capsule de gélatine dure, de couleur gris clair/gris clair, de taille no 0E, portant l'inscription « 300 », contient 300 mg d'étodolac. Elles sont offertes en flacons de 100.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

ETODOLAC, qui vous a été prescrit par votre médecin, appartient à l'un des grands groupes d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS); il est utilisé pour traiter les symptômes de certains types d'arthrite. Il aide à soulager la douleur articulaire, l'enflure, la raideur et la fièvre en diminuant la production de certaines substances (les prostaglandines) et en contribuant à maîtriser l'inflammation et d'autres réactions de l'organisme.

Vous devez prendre ETODOLAC conformément aux directives de votre médecin. Ne dépassez pas la quantité prescrite et ne prenez pas ce médicament plus souvent ou plus longtemps que ne l'a indiqué votre médecin.

Prenez ETODOLAC régulièrement, comme prescrit par votre médecin. Dans certains types d'arthrite, il peut s'écouler deux semaines avant que l'effet du médicament se fasse pleinement sentir. Durant le traitement, il se peut que votre médecin décide d'ajuster la posologie selon votre réponse au médicament.

Pour réduire les maux d'estomac, prenez ce médicament immédiatement après un repas ou avec de la nourriture ou du lait. Si des maux d'estomac (indigestion, nausées, vomissements, douleur à l'estomac ou diarrhée) surviennent et persistent, communiquez avec votre médecin.

Ne prenez pas d'AAS (acide acétylsalicylique), de composés contenant de l'AAS ni d'autres médicaments utilisés pour soulager les symptômes de l'arthrite pendant que vous prenez ETODOLAC, sauf avis contraire de votre médecin.

Si ce médicament vous est prescrit pour une longue période, votre médecin vérifiera votre état de santé lors de visites régulières pour évaluer vos progrès et pour s'assurer que ce médicament ne vous cause pas d'effets indésirables.

En plus de ses effets bénéfiques, ETODOLAC, comme les autres AINS, peut causer certaines réactions indésirables. Les effets secondaires semblent souvent plus fréquents et plus graves chez les personnes âgées, frêles ou affaiblies. Bien que ces effets secondaires ne soient pas tous courants, leur survenue peut nécessiter une consultation médicale. Consultez immédiatement votre médecin si vous notez l'un des troubles suivants :

- selles sanguinolentes ou noirâtres;
- essoufflement, respiration sifflante, trouble respiratoire ou oppression de la poitrine;

- éruption cutanée, urticaire, enflure ou démangeaisons;
- indigestion, nausées, vomissements, maux d'estomac ou diarrhée;
- jaunissement de la peau ou des yeux, accompagné ou non de fatigue;
- tout changement dans la quantité ou la couleur de votre urine (brun ou rouge foncé);
- enflure des pieds ou du bas des jambes;
- vue brouillée ou tout trouble visuel;
- confusion mentale, dépression, étourdissements, sensation de tête légère; problèmes d'audition.

POINT IMPORTANT À RETENIR

Avant de prendre ce médicament, faites savoir à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- vous êtes allergique à l'éétodolac ou à d'autres médicaments apparentés du groupe des AINS comme l'acide acétylsalicylique, le diclofénac, le diflunisal, le fénoprophène, le flurbiprofène, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétoprofène, l'acide méfénamique, le piroxicam, le sulindac, l'acide tiaprofénique ou la tolmétine;
- vous avez des antécédents de troubles à l'estomac, d'ulcères, de maladies du foie ou des reins;
- vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir pendant que vous prenez ce médicament;
- vous allaitez;
- vous prenez d'autres médicaments (sur ordonnance ou en vente libre);

- vous avez d'autres problèmes médicaux.

Pendant que vous prenez ce médicament :

- Si vous consultez un médecin, un dentiste ou un pharmacien, dites-lui que vous prenez ce médicament.
- Si vous ressentez de la somnolence ou des étourdissements après avoir pris ce médicament, faites preuve de prudence relativement à la conduite d'un véhicule ou à toute activité qui exige de la vigilance.
- Si vous n'obtenez aucun soulagement ou si un problème survient, parlez-en à votre médecin.
- Signalez à votre médecin toute réaction indésirable. C'est très important pour la détection précoce et la prévention des complications possibles.
- Il est essentiel que vous subissiez des examens médicaux périodiques.
- Si vous avez besoin de plus amples renseignements sur ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

L'utilisation d'ETODOLAC n'est pas recommandée chez les enfants.

PHARMACOLOGIE

L'étodolac a montré des propriétés anti-inflammatoires liées à la dose chez le rat atteint d'arthrite provoquée par l'adjuvant de Freund. Une dose orale de 0,5 mg/kg a produit un effet thérapeutique (diminution de 0,5 mL du volume de la patte arrière à partir du jour 14) chez un tiers des rats traités, alors que la dose de 5 mg/kg a produit un effet thérapeutique chez tous les rats traités. La DE₅₀ était de 0,7 ± 0,13 mg/kg. L'étodolac a réduit la fréquence et la gravité des lésions osseuses et articulaires associées à l'arthrite adjuvante, et a renversé l'évolution de la maladie. Il a aussi été efficace dans la réduction de l'inflammation aiguë et la prévention de la réponse secondaire dans la patte arrière non traitée du même modèle animal.

Dans le test de l'œdème de la patte provoqué par la carraghénine, l'étodolac était aussi puissant que la phénylbutazone; une dose orale de 36 mg/kg a produit une inhibition de 50 % de l'œdème pédieux provoqué.

L'étodolac a été administré par voie orale chaque jour pendant 28, 56 ou 84 jours à raison de 8 mg/kg à des rats atteints d'arthrite établie provoquée par l'injection d'adjuvant complet de Freund dans la queue. Les rats qui, au début du traitement, avaient perdu l'emploi de leurs pattes arrières ont progressivement repris cette fonction et, après 84 jours, la fonction des pattes arrières était normalisée à 94 %. Les autres symptômes de la maladie (œdème de la patte arrière et dépression du poids corporel) ont aussi été réduits. De plus, les analyses radiologiques et histologiques des membres arrières des animaux traités et non traités ont montré que l'étodolac diminuait beaucoup la déminéralisation osseuse, la réaction du périoste, l'enflure des tissus mous et le rétrécissement de l'interligne articulaire, qui étaient caractéristiques de la maladie. Lorsque le traitement par l'étodolac a été arrêté après 56 jours, il y avait peu ou pas de signes de récurrence de la maladie dans les 28 jours qui ont suivi. À des doses équivalentes, le naproxène et l'ibuprofène ont freiné l'évolution de la maladie mais, contrairement à l'étodolac, ils ne l'ont pas renversée. De plus, les bienfaits sur l'œdème, la fonction des pattes arrières et le poids corporel semblent apparaître beaucoup plus tard avec le naproxène et l'ibuprofène qu'avec l'étodolac. L'AAS à 300 mg/kg par jour a eu peu d'effets.

Comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, l'étodolac n'était que peu efficace après une application locale. Il n'a pas affecté la réaction passive d'Arthus chez le rat ni la réaction d'hypersensibilité retardée chez la souris. La perméabilité capillaire accrue provoquée par une anaphylaxie cutanée passive ou par l'injection intradermique d'histamine ou de sérotonine chez le rat n'a pas été neutralisée par l'administration d'étodolac par voie orale.

In vitro, l'étodolac a inhibé la synthèse et/ou la libération de la substance causant une réaction anaphylactique lente dans des tissus pulmonaires sensibilisés de cobayes.

L'étodolac a causé une analgésie liée à la dose lors du test de Randall-Sellito chez des rats ayant reçu une administration orale $DE_{50} = 4,7$ mg/kg). Il a été faiblement efficace lors du test des torsions convulsives provoquées par la phénylquinone chez la souris ($DE_{50} = 154$ mg/kg p.o.), et cet effet n'a pas été neutralisé par la naloxone. Comme les autres anti-inflammatoires, il n'a pas été efficace lors du test de latence de rétraction de la queue chez la souris. À des concentrations correspondant à des taux sériques de 5 à 43 $\mu\text{g/mL}$, l'étodolac avait une affinité de liaison négligeable aux récepteurs des opiacés dans le cerveau de rats.

Des doses orales de 5 à 20 mg/kg d'étodolac ont montré une activité antipyrétique chez les rats rendus hyperthermiques par l'injection sous-cutanée d'une levure en suspension. L'étodolac n'a eu aucun effet sur la température rectale de rats normaux.

Chez des rats affamés ayant reçu des doses orales uniques, l'étodolac était moins irritant pour la muqueuse gastrique par rapport au naproxène, à l'indométhacine, au sulindac, à l'ibuprofène et à la tolmétine, et légèrement plus irritant que la phénylbutazone. Chez des rats nourris, il a été plus irritant pour l'intestin que pour la muqueuse gastrique. Il n'a pas affecté la sécrétion spontanée d'acide gastrique chez le rat ou la motilité et le tonus intestinal chez le chat.

L'étodolac n'a eu aucun effet sur le taux de filtration glomérulaire, le débit sanguin rénal, le volume urinaire ou l'excrétion d'électrolytes chez le rat. Il a diminué la diurèse causée par le furosémide.

L'étodolac a inhibé la biosynthèse des prostaglandines *in vitro*. Il a aussi démontré un faible degré d'inhibition de la synthèse des PGE_2 dans la muqueuse gastrique du rat. Il a inhibé l'agrégation plaquettaire provoquée par le collagène dans le sang de rats, et l'a légèrement inhibée dans le sang humain *in vitro*, mais il n'a pas affecté l'agrégation plaquettaire provoquée par l'adénosine diphosphate, que ce soit dans le sang de rat ou humain. La deuxième phase de l'agrégation plaquettaire provoquée par l'épinéphrine dans du sang humain a été inhibée *in vitro*.

L'étodolac n'a pas affecté la bronchoconstriction chez des rats ou des cobayes anesthésiés, ni le mouvement respiratoire chez des chats anesthésiés. Il n'a pas inhibé le captage de la monoamine et n'a montré aucun effet sur le système nerveux central lors de divers tests.

L'étodolac n'a pas eu d'effets *in vitro* sur l'oreillette droite ou gauche de cobayes, et n'a pas causé d'effets cardiovasculaires significatifs chez le rat, le chat ou le chien.

Expérience clinique

L'étodolac a été étudié lors d'essais cliniques à double insu, à répartition aléatoire, en groupes parallèles et multicentriques dans le contexte du traitement de la polyarthrite rhumatoïde et de l'arthrose. Lors des études sur la polyarthrite rhumatoïde, l'étodolac à 200 mg deux fois par jour a été comparé avec le naproxène à 500 mg deux fois par jour, le piroxicam à 20 mg une fois par jour ou le diclofénac à 50 mg trois fois par jour. Lors des études sur l'arthrose, l'étodolac à 200 mg trois fois par jour a été comparé avec le diclofénac à 50 mg trois fois par jour; l'étodolac à 300 mg deux fois par jour a été comparé avec le piroxicam à 20 mg une fois par jour ou le naproxène à 500 mg deux fois par jour.

Les résultats de ces études sur la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose ont montré que l'étodolac était comparable au naproxène, au piroxicam et au diclofénac. Les paramètres clés de l'efficacité se sont significativement améliorés ($p < 0,05$) dans tous les groupes traités, et ce, sans différence significative entre les traitements.

Études particulières

L'étodolac a été comparé avec d'autres AINS lors d'études portant sur les microhémorragies gastro-intestinales (GI), l'endoscopie et des épreuves sur les prostaglandines gastroduodénales. La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Lors des études sur les microhémorragies gastro-intestinales chez des sujets sains, la perte de sang GI observée avec l'étodolac (600 mg à 1 200 mg par jour) était semblable à celle obtenue

avec un placebo, et significativement inférieure à celle obtenue avec l'acide acétylsalicylique (AAS) (2 600 mg par jour), l'ibuprofène (2 400 mg par jour), l'indométhacine (200 mg par jour) ou le naproxène (750 mg par jour). Lors d'une étude sur l'étodolac (600 mg et 1 000 mg par jour) et le piroxicam (20 mg par jour), la perte de sang GI observée avec l'étodolac était comparable à celle obtenue avec un placebo, et significativement inférieure à celle obtenue avec le piroxicam.

Lors des études endoscopiques chez des volontaires sains, le traitement par l'étodolac (jusqu'à 1 200 mg par jour) a entraîné des scores endoscopiques semblables aux scores initiaux et à ceux du placebo, et significativement meilleurs que ceux consécutifs à un traitement par l'AAS (3 900 mg par jour), l'ibuprofène (2 400 mg par jour), l'indométhacine (200 mg par jour) ou le naproxène (1 000 mg par jour). Les effets de l'étodolac (600 mg à 1 200 mg par jour) et du diclofénac (150 mg par jour) n'étaient pas significativement différents l'un de l'autre ou par rapport au début, d'après les résultats de l'endoscopie. Les études sur les microhémorragies GI et l'endoscopie fournissent une mesure objective de la perte de sang et des lésions.

Les épreuves sur les prostaglandines de la muqueuse gastroduodénale des patients présentant une polyarthrite rhumatoïde active ont été effectuées dans le cadre d'une étude à double insu et à répartition aléatoire portant sur des doses thérapeutiques d'étodolac (600 mg par jour) et de naproxène (1 000 mg par jour). Les biopsies ont été prélevées au début et après quatre semaines de traitement. Les résultats de cette étude indiquent que l'étodolac ne semble pas affecter la synthèse des prostaglandines gastriques ou duodénales.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La DL₅₀ orale et intrapéritonéale (i.p.) a été déterminée chez la souris, le rat et le cobaye, ainsi que chez le lapin (étude préliminaire de soutien). Les résultats sont présentés aux tableaux suivants.

| DL ₅₀ (mg/kg) de l'étodolac chez la souris, le rat et le cobaye | | |
|---|--|---------------------|
| Espèces et voie d'administration | DL ₅₀ mg/kg (limites de l'intervalle de confiance à 95 %) | |
| | Mâles | Femelles |
| Souris | | |
| -p.o. | 883 (628 à 1 288) | 1 141 (954 à 1 566) |
| -i.p. | 333 (266 à 367) | 379 (346 à 409) |
| Rat | | |
| -p.o. | 78 (70 à 88) | 191 (148 à 257) |
| -i.p. | 116 (99 à 134) | 151 (125 à 199) |
| Cobaye | | |
| -p.o. | 1 000 (*) | 1 012 (898 à 1 118) |
| -i.p. | 437 (392 à 479) | 412 (350 à 449) |
| * La mortalité semblait atteindre un plateau avec des doses comprises entre 950 et 1 225 mg/kg; les limites de l'intervalle de confiance à 95 % n'ont donc pas pu être calculées. | | |

Souris : chez la souris, les effets liés au médicament survenus après une administration orale et i.p. étaient les tremblements, l'ataxie, la dyspnée, l'hypoactivité, les convulsions cloniques et la ptose. La bradypnée et la salivation ont été observées uniquement après l'administration orale.

Rat : chez le rat, les effets liés au médicament observés après l'administration orale et i.p. incluaient l'ataxie, l'hypoactivité, la ptose, un liquide jaune autour des organes génitaux et une mauvaise condition physique. De plus, on a observé une pigmentation rouge autour de la bouche et du nez après l'administration orale, et un faible nombre de portées après l'administration i.p.

Cobaye : l'étodolac a été administré par voie orale et intrapéritonéale à des cobayes. Les effets secondaires observés après l'administration orale incluaient l'hypoactivité, la ptose, les tremblements et l'émaciation (mâles seulement). Les effets du médicament observés après l'administration i.p. incluaient des mouvements de pédalage, la bradypnée, la dyspnée, l'immobilité et la décoloration jaune autour des organes génitaux ou du pelage, l'hypoactivité, la ptose, les tremblements, les convulsions cloniques, la salivation, l'ataxie et l'hyperactivité. La DL₅₀ a été déterminée pour l'administration orale et i.p. lors d'autres études préliminaires de soutien chez la souris et le rat. Les résultats sont présentés au tableau ci-dessous.

| DL ₅₀ (mg/kg) de l'étodolac chez la souris et le rat | | |
|---|---|---|
| Espèces et voie d'administration | Mâles, DL ₅₀ (intervalle moyen) | Femelles, DL ₅₀ (intervalle moyen) |
| Souris | | |
| Orale | 822 (558 à 1 208) | 1 188 (826 à 1 704) |
| I.P. | 387 (257 à 587) | 419 (275 à 640) |
| Rat | | |
| Orale | 72 (50 à 103) | 113 (90 à 142) |
| I.P. | 104 (81 à 132) | 133 (112 à 158) |

Chez les deux espèces, les principaux effets toxiques observés après l'administration orale et i.p. étaient l'ataxie, la diminution de l'activité motrice, la dyspnée, la ptose et les convulsions cloniques.

La DL₅₀ a été déterminée par voie orale et i.p. lors d'autres études préliminaires de soutien chez le lapin. Les résultats sont présentés au tableau ci-dessous :

| LD ₅₀ (mg/kg) de l'étodolac chez le lapin | | |
|--|---------------|--|
| Voie d'administration | Doses (mg/kg) | DL ₅₀ (Intervalle de confiance ± 95 %) |
| Orale | 2 000 à 2 500 | 2 250 (2 064 à 2 452) |
| I.P. | 341 à 500 | 390 (350 à 435) |

Lapin : les effets du médicament observés après les deux voies d'administration étaient la sédation, l'hypomotilité, l'ataxie et la perte du réflexe postural.

Toxicité subaiguë et chronique

L'étodolac a été administré par voie orale à des souris pendant 18 mois, à des doses allant de 0 à 15 mg/kg; par voie orale à des rats pendant trois semaines, deux et six mois, et deux ans à des doses allant de 0 à 45 mg/kg; et par voie orale à des chiens pendant six mois et un an à des doses allant de 0 à 90 mg/kg.

Souris : une étude de détermination de la dose, par voie orale, menée chez des souris pendant 21 jours a montré l'absence d'effet du médicament aux doses de 3, 9, 15 ou 20 mg/kg.

Toutefois, à la lumière des effets du médicament survenant pendant les six premiers mois d'une étude de deux ans chez le rat à des doses de 9 et 15 mg/kg; lors d'une étude de 18 mois menée chez la souris, il semblait adéquat de limiter les doses à 3, 9 et 15 mg/kg. Ces doses ont par la suite été appuyées par des données préliminaires sur le métabolisme du médicament, lesquelles indiquaient que les rats et les souris avaient des valeurs de t_{max} et des demi-vies d'élimination similaires.

Étude de toxicité orale sur 18 mois

Après 18 mois d'administration du médicament à des souris, à des doses allant de 3 à 15 mg/kg, l'étodolac n'a pas été considéré comme tumorigène. Aucun changement lié au médicament n'est apparu quant à l'aspect physique, au comportement, au poids corporel, à la consommation d'aliments, à la biochimie clinique ou aux résultats ophtalmologiques. Le rapport lymphocytes/neutrophiles a été inversé chez les mâles ayant reçu 15 mg/kg, mais aucun autre changement n'est apparu quant aux valeurs hématologiques.

Les mâles et les femelles du groupe ayant reçu 15 mg/kg d'étodolac avaient une survie moindre. Cette mortalité n'a pas pu être directement liée à l'administration d'étodolac. Aucun effet de

l'étodolac n'a été observé dans les groupes ayant reçu 3 et 9 mg/kg.

Rats

Étude de toxicité de trois semaines

L'étodolac a été administré à des rats pendant trois semaines afin de comparer la toxicité du médicament administré par gavage et par l'alimentation. La mortalité liée à la posologie, causée par des lésions intestinales, concernait les groupes de mâles ayant reçu 12, 16 et 20 mg/kg, et les femelles ayant reçu 20 mg/kg; l'incidence était significativement plus élevée chez les rats traités par gavage. On a observé une diminution concomitante du gain de poids corporel, ou une perte pondérale, généralement avec altérations de la consommation d'aliments. Parmi les effets liés au médicament, les modifications des résultats de l'examen physique ou des valeurs hématologiques et biochimiques cliniques ont été considérées comme consécutives à l'effet direct de l'étodolac sur le tractus intestinal, et à l'ulcération et à l'inflammation qui s'ensuivent.

Un spectre similaire de changements toxicologiques, y compris des lésions pathologiques dans le tractus intestinal, a été observé lors d'études antérieures à long terme.

Étude de toxicité de deux mois (étude préliminaire de soutien)

L'étodolac a été administré par voie orale à des doses allant de 2 à 45 mg/kg. Les rats ayant reçu 45 mg/kg/jour sont morts dans les 10 premiers jours de l'étude. L'examen du tractus gastro-intestinal de ces animaux a révélé des ulcérations gastriques. Une augmentation significative du temps de coagulation des deux sexes est survenue dans le groupe de 6 mg/kg. L'examen *postmortem* n'a pas révélé de lésions pathologiques qui étaient considérées comme liées à ces posologies d'étodolac.

Étude de toxicité de six mois

L'étodolac a été administré par voie orale à des rats à des doses allant de 2 à 10 mg/kg. Une augmentation du rapport moyen relatif du poids des reins-organisme des mâles a été notée dans le groupe ayant reçu 10 mg/kg, laquelle était significativement plus importante que dans les groupes témoins. Les concentrations sériques d'étodolac étaient liées à la dose et tendaient à être plus élevées chez les rates que chez les rats.

Étude de toxicité orale de deux ans

L'étodolac a été considéré comme non tumorigène après son administration orale à des rats à des doses allant de 3 à 15 mg/kg pendant deux ans. Les effets indésirables sur la survie, le comportement général et l'apparence, de même que les altérations secondaires des valeurs hématologiques sont survenus dans le groupe ayant reçu 15 mg/kg et, dans une moindre mesure, chez certains rats ayant reçu la dose de 9 mg/kg. Des variations du poids corporel sont survenues chez les rats traités par l'étodolac pendant toute l'étude; cependant, à la fin de l'étude, les valeurs étaient généralement comparables aux valeurs témoins. Les lésions histopathologiques liées à la dose provoquées par l'étodolac dans le tractus gastro-intestinal (ulcération) et les reins (nécrose des papilles rénales) sont survenues chez des rats traités par 9 et 15 mg/kg, et chez quelques rats traités par 3 mg/kg.

Chiens

Étude de toxicité de six mois

L'étodolac a été administré par voie orale à des chiens à des doses allant de 15 à 90 mg/kg. Une femelle ayant reçu 90 mg/kg est morte en présentant une intussusception intestinale; cependant, on n'a pas pu établir de lien clair avec l'administration du médicament. L'examen macroscopique du tractus intestinal a montré des érosions chez les animaux de tous les groupes traités.

L'examen microscopique a confirmé l'érosion de la muqueuse intestinale dans les groupes de 15

et 90 mg/kg. Les signes d'ulcération du côlon ont été observés chez les animaux ayant reçu 90 mg/kg. Les poids corporels moyens des femelles du groupe sous 90 mg/kg étaient généralement de 10 % inférieurs; la consommation d'aliments était quelque peu inférieure à celle du groupe témoin pendant toute l'étude.

Des concentrations sériques d'étodolac facilement détectables ont été notées chez tous les chiens traités sauf un seul; cependant, le degré de variabilité ne permettait pas d'établir de lien avec la posologie.

Étude de toxicité orale d'un an

L'étodolac a été administré par voie orale à des doses allant de 10 à 80 mg/kg. Parmi les huit chiens ayant reçu 80 mg/kg, trois mâles et trois femelles ont été retrouvés morts ou ont été sacrifiés *in extremis* pendant l'étude. L'administration d'étodolac a provoqué une ulcération intestinale, principalement dans le jéjunum et l'iléon, qui était fréquemment associée à des plaques de Peyer, chez deux mâles et une femelle du groupe ayant reçu 40 mg/kg et chez quatre mâles et trois femelles du groupe ayant reçu 80 mg/kg. Une chienne ayant reçu la dose élevée présentait aussi une néphrose tubulaire liée au médicament. La mortalité de trois mâles et de trois femelles du groupe ayant reçu 80 mg/kg pendant le cours de l'étude résultait de l'ulcération intestinale et des séquelles de l'anémie, de l'émaciation et de la péritonite.

L'étodolac a été bien toléré au doses de 10 mg/kg par jour pendant 52 semaines. Une perte de poids corporel associée à la diminution de la consommation d'aliments, à l'émèse et aux altérations fécales a été observée chez tous les chiens morts et, dans une moindre mesure, chez le chien mâle qui a survécu dans le groupe ayant reçu 80 mg/kg. Les altérations des résultats de l'examen physique, des valeurs hématologiques et biochimiques cliniques, ainsi que de l'analyse d'urine ont été considérées comme des effets secondaires.

Mutagenèse

L'étodolac était non mutagène lors de l'épreuve de mutagenèse avec *Salmonella* (test d'Ames), de l'épreuve par mutation directe de la thymidine kinase utilisant la lignée cellulaire de lymphomes de souris L5178Y, du test du micronoyau *in vivo* utilisant des souris CD-1, et des études de soutien préliminaires connexes additionnelles incluant une épreuve de mutagenèse avec *Salmonella* (test d'Ames), le test de conversion génique utilisant *Saccharomyces cerevisiae* D4, l'épreuve de mutation génique utilisant *Schizosaccharomyces pombe* P1, l'épreuve de synthèse de l'ADN non programmée, l'épreuve de mutation inverse des métabolites urinaires de l'étodolac utilisant *Saccharomyces cerevisiae* D4, et une épreuve médiée par l'hôte mesurant la fréquence de mutation inverse de *Saccharomyces cerevisiae* D4.

Reproduction et tératologie

Études de fertilité chez le rat

Des doses orales allant de 3 à 16 mg/kg d'étodolac ont été utilisées lors des études du segment I. Les taux d'accouplement et de gestation (c.-à-d. conception) de rats et de rates n'ont pas été affectés par le traitement par l'étodolac à raison de la dose la plus élevée (16 mg/kg). Chez les femelles, le traitement a entraîné une perte accrue pré-implantation aux doses de 8 à 16 mg/kg, et une perte accrue post-implantation aux doses de 15 et 16 mg/kg. Lors des études de fertilité au cours desquelles les femelles ont pu mettre bas, les durées gestationnelles étaient accrues aux doses de 3 mg/kg et plus; on a noté des accouchements prolongés, une dystocie et une incapacité à compléter la parturition (essai reproductible) aux doses de 9 mg/kg et plus; la mortalité maternelle était parfois accompagnée de dystocie. La survie postnatale des petits était elle aussi inférieure (épreuve reproductible) aux doses de 9 mg/kg et plus. Les effets sur la reproduction sont survenus aux doses qui ont également produit des lésions maternelles gastro-intestinales ou rénales, et des changements associés de l'apparence. Les effets sur la parturition et la survie des petits chez les rats sont caractéristiques des médicaments qui inhibent la

synthèse des prostaglandines.

Études de tératologie

Souris : une étude du segment II auprès de souris a été menée avec des doses par voie orale allant de 2 à 10 mg/kg; elles n'ont pas révélé d'effet du traitement maternel de l'étodolac sur la survie des petits *in utero*, la croissance ou le développement morphologique à la dose la plus élevée (10 mg/kg).

Rats : les études de segment II chez le rat ont été menées avec des doses orales allant de 2 à 22 mg/kg. On n'a pas noté d'effets du traitement médicamenteux maternel sur la survie *in utero* des petits, la croissance ou le développement morphologique à la dose la plus élevée (22 mg/kg), mais une toxicité maternelle (p. ex. résultats à l'autopsie, effets sur la survie, apparence, gain de poids corporel et consommation d'aliments) était évidente aux doses de 6 mg/kg et plus. Lors d'une étude du segment II au cours de laquelle les rates de chaque groupe pouvaient mettre bas, on n'a pas noté d'effets du médicament administré pendant la gestation à la mère pour ce qui était de la survie postnatale des petits, de la croissance, de la morphologie, des réflexes ou du développement comportemental, ou encore de l'efficacité reproductive des petits.

Lapins : des études de segment II ont été menées sur des lapins avec des doses orales allant de 2 à 128 mg/kg. On n'a pas noté d'effets du traitement médicamenteux maternel sur la survie *in utero* des petits, la croissance ou le développement morphologique. La mortalité maternelle, les érosions ou les ulcères gastro-intestinaux et la réduction du gain de poids corporel et de la consommation d'aliments ont été notés avec la dose de 128 mg/kg.

Études périnatales/postnatales chez le rat

Des études de segment III ont été menées à des doses orales allant de 2 à 15 mg/kg. Les durées gestationnelles ont augmenté aux doses de 2 mg/kg et plus. Des accouchements

prolongés, une dystocie, une incapacité à compléter la parturition ainsi que des décès maternels occasionnels pendant la parturition sont survenus à des doses de 4 mg/kg et plus. Aux doses de 4 mg/kg et plus, on a noté une diminution de la survie postnatale des petits, accompagnée de mauvais soins maternels envers les portées. On n'a pas noté d'effets indésirables du traitement médicamenteux maternel sur la croissance des petits, la morphologie, les réflexes, le développement comportemental ou l'efficacité reproductive des petits. Les effets sur la parturition et la survie des petits ont été notés à des doses qui ont également produit des lésions gastro-intestinales et qui étaient caractéristiques des médicaments comme l'étodolac, qui inhibent la synthèse des prostaglandines.

BIBLIOGRAPHIE

1. Codon N, Mallow R, Gaston G. Efficacy/Safety/Etodolac Acid: Patients with pain following oral surgery. *J Dent Res* 1981; 60: 562.
2. Joubert L, *et al.* A double-blind study of etodolac (E), aspirin (A) and placebo (P) in post-surgical pain. *Fed Proc* 1981; 40: 683.
3. Schlein A, *et al.* ⁵¹Cr-determined gastrointestinal microbleeding: Comparison of the effects of a novel nonsteroidal anti-inflammatory agent, etodolic acid, with aspirin and placebo in normal male subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 29: 282.
4. Arnold J, *et al.* ⁵¹Cr-determined gastrointestinal microbleeding: Comparison of the effects of etodolac (600, 800 and 1200 mg/day), a novel nonsteroidal anti-inflammatory agent, aspirin, and placebo in normal male subjects. *Clin Pharmacol* 1982; 31: 201.
5. Bilsback P, *et al.* Etodolac in postsurgical pain - double-blind, dose-ranging efficacy study with aspirin and placebo. Dans : *Cardiovascular Measurement in Anaesthesiology*, Vol. 2. Troisième réunion de l'Académie européenne d'anesthésiologie, Vienne, Autriche, novembre 1981. Ed. Prysroberts, Vickers & Vickers; Springer-Verlag, 1982, pp. 257-260. New York.
6. Joubert L, *et al.* Pharmacokinetic, gastrointestinal irritation, analgesic, and anti-inflammatory- efficacy studies of etodolac. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 237.
7. Joubert L, *et al.* Clinical pharmacological profile of Ultradol, a new nonsteroidal anti-inflammatory drug. *Curr Ther Res* 1982; 32: 74.
8. Mullane JF, *et al.* Etodolac, a novel nonsteroidal anti-inflammatory agent. *J Clin Pharmacol* 1982; 22(Suppl): 11A.

9. Rolly G, *et al.* Etodolac in postoperative pain - a double-blind study with aspirin and placebo. *Br J Anaesth* 1982; 54: 250.
10. Versichelen L, *et al.* Etodolac in post-surgical pain: A double-blind dose-ranging efficacy study with aspirin and placebo. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1982; 20: 236.
11. Vetter G, Placchi M, Joubert L. Comparative efficacy of etodolac and placebo in rheumatoid arthritic patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1982; 20: 240.
12. Friedrich E. A comparison of etodolac (Ultradol) with aspirin and placebo in patients with episiotomy pain. *Curr Ther Res* 1983; 33: 100.
13. Gordon GV, Polsky BG. Three-month trial of etodolac (Ultradol) compared with aspirin and placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Curr Ther Res* 1983; 33: 89.
14. Salmon I, Jacob G, Tummo T, Weidler D, Jallad N. Superiority of etodolac (E) compared with ibuprofen (Ib), indomethacin (In) and naproxen (Np) on intestinal microbleeding in normal subjects. *Gastroenterology* 1983; 84(5): Part 2, 1294.
15. Sanda M, Collins S, Mahady J, *et al.* Three month multicenter study of Ultradol® (etodolac) in patients with osteoarthritis of the hip. *Curr Ther Res* 1983; 33(5): 782-792.
16. del Toro RA, Concepcion R. Twelve-week study of etodolac, aspirin, and placebo in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Ther* 1983; 5(5): 495.
17. Jacob G, Hart K, Mullane JF, *et al.* Placebo-controlled study of etodolac and aspirin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Curr Ther Res* 1983; 33(4).
18. Direction générale de la protection de la santé. Bulletin d'information. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. DD-33; 21 août 1985.
19. Lynch S, Brogden RN. Etodolac. A preliminary review of its pharmacodynamic activity and therapeutic use. *Drugs* 1986; 31: 288-300.
20. Bacon PA. An overview of the efficacy of etodolac in arthritic disorders. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1990; 10: 22-34.
21. Serni U. Global safety of etodolac: reports from worldwide postmarketing surveillance studies. *Rheumatol Int* 1990; 10: 23-27.