

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AU PATIENT

PrETODOLAC

Étodolac capsules

Capsules à 200 mg et à 300 mg, par voie orale

BP

Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)

Apotex Inc.
150 Signet Drive,
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date d'homologation initiale :
9 AVRIL 2021

Date de révision :
21 septembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 261998

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

2 Contre-indications	09-2022
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	09-2022
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	09-2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	09-2022
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	09-2022

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	7
4.1 Considérations posologiques.....	7
4.2 Posologie recommandée et modification posologique.....	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSE.....	9
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	10
7.1 Populations particulières	20
7.1.1 Femmes enceintes	20
7.1.2 Allaitement.....	21

7.1.3	Enfants	21
7.1.4	Personnes âgées	21
8	EFFETS INDÉSIRABLES	22
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	22
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	22
8.3	Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques	23
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	25
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	26
9.3	Interactions médicament-comportement.....	26
9.4	Interactions médicament-médicament	26
9.5	Interactions médicament-aliment	34
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	34
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	34
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	34
10.1	mode d'action	34
10.2	Pharmacodynamie.....	35
10.3	Pharmacocinétique.....	35
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	37
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	38
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		39
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	39
14	ESSAIS CLINIQUES.....	39
14.1	Essais cliniques par indication	39
14.2	Études de biodisponibilité comparative	40
15	MICROBIOLOGIE.....	40
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	41
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS		45

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ETODOLAC (étodolac en capsules) 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).

Pour les patients présentant un risque accru d'événements cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables, d'autres stratégies de prise en charge qui n'incluent PAS l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) doivent d'abord être envisagées. (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Il faut limiter l'utilisation d'ETODOLAC à la dose efficace la plus faible pendant la plus courte durée possible, de manière à réduire au minimum le risque d'événements cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

En tant qu'AINS, ETODOLAC ne traite PAS la maladie clinique et n'en empêche pas la progression.

En tant qu'AINS, ETODOLAC soulage uniquement les symptômes et réduit l'inflammation tant que le patient continue à le prendre.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité d'ETODOLAC chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas approuvé une indication de ce médicament en pédiatrie. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données probantes des études cliniques et de la pharmacovigilance laissent entendre que l'utilisation chez les patients âgés est associée à des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [7.1.4 Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

ETODOLAC est contre-indiqué chez les patients qui présentent :

- une hypersensibilité à ETODOLAC ou à d'autres AINS, ou à l'un des autres ingrédients de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal, ou tout composant du contenant.

Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

- Contexte périopératoire d'un pontage aorto-coronarien. Bien qu'ETODOLAC n'ait PAS été étudié dans cette population de patients, un AINS inhibiteur sélectif de la COX-2 étudié dans un tel contexte a entraîné une incidence accrue d'événements cardiovasculaires/thromboemboliques, d'infections profondes de la plaie opératoire et de complications de la plaie sternale.
- Au cours du troisième trimestre de la grossesse, en raison du risque de parturition prolongée et du risque d'obturation prématurée du canal artériel.
- Lors de l'allaitement, en raison du risque d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités.
- Insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- En cas d'antécédents d'asthme, d'urticaire ou de réaction de type allergique après la prise d'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'un autre AINS (c.-à-d. syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'AAS – rhinosinuse, urticaire ou œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme). Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces patients. Les personnes qui présentent les problèmes médicaux mentionnés ci-dessus ont un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir présenté aucune réaction indésirable. Il convient de garder à l'esprit le risque de réaction croisée entre différents AINS. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Sensibilité/résistance – Réactions anaphylactoïdes](#).
- Ulcère gastrique/duodéal/gastroduodéal actif, saignement gastro-intestinal actif.
- En cas de saignements cérébrovasculaires ou d'autres troubles de saignement.
- En cas de maladie inflammatoire de l'intestin.
- Insuffisance hépatique grave ou maladie active du foie.
- En cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou d'une maladie rénale qui s'aggrave (les personnes atteintes d'une insuffisance rénale moins grave à qui l'on prescrit des AINS ont un risque de détérioration de la fonction rénale et doivent être surveillées. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale](#).
- En cas d'hyperkaliémie connue. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction rénale – Équilibre hydroélectrolytique](#).
- Chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, car ETODOLAC n'a pas été étudié chez les sujets de moins de 18 ans.

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- **Risque d'événements indésirables cardiovasculaires (CV) : cardiopathie ischémique, maladie cérébrovasculaire, insuffisance cardiaque congestive (de classe II à IV selon la NYHA [New York Heart Association]) :**

ETODOLAC est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements indésirables cardiovasculaires (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque plus important.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ETODOLAC à un patient atteint de cardiopathie ischémique (y compris, mais SANS s'y limiter, un infarctus aigu du myocarde, des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'angine), de maladie cérébrovasculaire (y compris, mais SANS s'y limiter, un accident vasculaire cérébral, des accidents ischémiques transitoires et/ou une amaurose fugace) et/ou d'insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV selon la NYHA).

L'utilisation d'AINS, comme ETODOLAC, peut favoriser la rétention sodique de façon proportionnelle à la dose administrée, par un mécanisme rénal, ce qui peut provoquer une augmentation de la tension artérielle et/ou l'exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique](#).

Les essais cliniques randomisés portant sur ETODOLAC n'ont pas été conçus pour déceler des différences entre les événements cardiovasculaires dans un contexte chronique. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ETODOLAC. [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)

- **Risque d'événements gastro-intestinaux (GI) indésirables :**

L'utilisation d'AINS, comme ETODOLAC, est associée à une incidence accrue d'événements indésirables gastro-intestinaux (comme une ulcération gastroduodénale/duodénale, une perforation, une occlusion et un saignement gastro-intestinal).

- **Risque pendant la grossesse :**

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ETODOLAC pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse. L'utilisation d'AINS à environ 20 semaines de grossesse ou plus tard peut causer une dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios et à une insuffisance rénale néonatale (voir [7.1.1 Grossesse](#)). L'utilisation d'ETODOLAC est CONTRE-

INDIQUÉE pendant le troisième trimestre de grossesse en raison du risque d'obturation prématurée du canal artériel et de parturition prolongée Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Bien soulever les bienfaits et risques possibles d'ETODOLAC et d'autres options thérapeutiques avant d'opter pour ETODOLAC. L'utilisation d'ETODOLAC doit être limitée à la dose efficace la plus faible pendant la plus courte durée possible. Voir [1 INDICATIONS](#).
- **Pour toutes les indications, le traitement doit être instauré à la plus faible dose.**
- Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ETODOLAC à un patient atteint de cardiopathie ischémique (y compris, mais SANS s'y limiter, un infarctus aigu du myocarde, des antécédents d'infarctus du myocarde et/ou d'angine), de maladie cérébrovasculaire (y compris, mais SANS s'y limiter, un accident vasculaire cérébral, des accidents ischémiques transitoires et/ou une amaurose fugace) et/ou d'insuffisance cardiaque congestive (classes II à IV selon la NYHA). Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).
- Une dose plus faible doit être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique ou chez les patients âgés.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Il faut limiter l'utilisation d'ETODOLAC à la dose efficace la plus faible pendant la plus courte durée possible, de manière à réduire au minimum le risque d'événements cardiovasculaires ou gastro-intestinaux indésirables

Adultes

La posologie recommandée d'ETODOLAC 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.

Pédiatrie (< 18 ans) :

Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Gériatrie (≥ 65 ans)

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. Voir [7.1.4 Gériatrie](#).

Insuffisance rénale : On devrait envisager une dose plus faible chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère à modérée. ETODOLAC est contre-indiqué dans les cas d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min ou 0,5 mL/s) ou de maladie rénale qui s'aggrave (les personnes atteintes d'une insuffisance rénale moins grave à qui l'on prescrit des AINS ont un risque de détérioration de la fonction rénale et doivent être surveillées). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Insuffisance hépatique : On devrait envisager une dose plus faible chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique légère à modérée. ETODOLAC est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou d'une maladie hépatique active. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

4.4 Administration

Il faut prendre ETODOLAC avec les repas afin de réduire au minimum l'intolérance gastro-intestinale.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, il doit la prendre dès qu'il s'en rend compte. S'il est presque temps de prendre la dose suivante, le patient doit sauter la dose oubliée et continuer avec la prochaine dose prévue. Le patient doit être avisé de ne pas prendre 2 doses en même temps.

5 SURDOSE

Les signes et symptômes fréquemment observés en cas de surdose sont les suivants : somnolence, étourdissements, désorientation, brûlures d'estomac, indigestion, douleurs épigastriques, gêne abdominale, nausées, vomissements, perturbations transitoires de la fonction hépatique, hypoprothrombinémie, dysfonction rénale, acidose métabolique et apnée. Quelques patients ont présenté des convulsions, mais l'on ne sait pas avec certitude si celles-ci étaient associées ou non à l'étodolac.

Des saignements gastro-intestinaux peuvent survenir. La prise d'un AINS peut également entraîner, quoique rarement, de l'hypertension, une insuffisance rénale aiguë, une dépression respiratoire et le coma.

Des réactions anaphylactoïdes ayant été signalées avec la prise d'AINS à des doses thérapeutiques, ces réactions peuvent également se produire à la suite d'une surdose.

À la suite d'une surdose d'AINS, il faut offrir au patient des soins symptomatiques et un traitement de soutien. Il n'y a aucun antidote spécifique. Chez les patients présentant des symptômes de surdose dans les 4 heures suivant l'ingestion ou à la suite d'une surdose importante, la prévention de toute absorption supplémentaire (p. ex. à l'aide de charbon activé) pourrait être indiquée. La diurèse forcée, l'alcalinisation de l'urine, l'hémodialyse ou l'hémo perfusion risquent de ne pas être utiles en raison de la forte liaison du naproxène aux protéines.

Un cas de surdosage intentionnel à l'étodolac a été rapporté. 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'une prolongation du temps de prothrombine et d'un résultat faussement positif au test de la bilirubine urinaire (attribué aux métabolites phénoliques de l'étodolac).

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à 200 mg et à 300 mg	acide stéarique, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, encre comestible, gélatine, gomme laque, laque d'aluminium d'érythrosine, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, propylèneglycol et talc.

Description

ETODOLAC en capsules de 200 mg : Chaque capsule de gélatine dure est composée d'un corps opaque gris foncé et d'un capuchon opaque gris clair, porte l'inscription « 200 » à l'encre rouge et est remplie d'une poudre blanche. Chaque capsule contient 200 mg d'étodolac. Offert en bouteilles de 100 capsules.

ETODOLAC en capsules de 300 mg : Chaque capsule de gélatine dure est composée d'un corps opaque gris clair et d'un capuchon opaque gris clair, porte l'inscription « 300 » à l'encre rouge et est remplie d'une poudre blanche. Chaque capsule contient 300 mg d'étodolac. Offert en bouteilles de 100 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Troubles généraux

Les patients vulnérables ou affaiblis peuvent moins bien tolérer les effets secondaires. Il faut donc prendre des précautions particulières lorsqu'on traite cette population. **Pour réduire au minimum le risque d'un événement indésirable, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.** Comme pour les autres AINS, il faut être prudent dans le cas du traitement des patients âgés, car ils sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, hépatique ou cardiaque. Chez les patients à risque élevé, d'autres traitements qui ne font pas appel à des AINS doivent être envisagés.

L'utilisation d'ETODOLAC avec d'autres AINS n'est PAS recommandée (à l'exception d'AAS à faible dose en prophylaxie cardiovasculaire), vu le risque d'effets indésirables additifs et l'absence de données démontrant des avantages synergiques. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique \(AAS\) ou autres AINS](#).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Appareil cardiovasculaire

ETODOLAC est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). L'utilisation de certains AINS est associée à une incidence accrue d'événements indésirables cardiovasculaires (comme un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral ou des événements thrombotiques) qui peuvent être mortels. Le risque peut augmenter avec la durée d'utilisation. Les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire ou présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire peuvent être exposés à un risque plus important.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ETODOLAC à des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire, de maladie cérébrovasculaire ou de maladie rénale, comme l'un des facteurs ci-dessous (cette liste n'est PAS exhaustive) :

- **Hypertension**
- **Dyslipidémie/hyperlipidémie**
- **Diabète**
- **Insuffisance cardiaque congestive (classe I selon la NYHA)**
- **Coronaropathie (athérosclérose)**
- **Maladie artérielle périphérique**
- **Tabagisme**
- **Clairance de la créatinine < 60 mL/min ou 1 mL/s**

L'utilisation d'AINS, tels qu'ETODOLAC, peut mener à l'apparition d'une hypertension ou à l'aggravation d'une hypertension préexistante, ce qui dans les deux cas peut accroître le risque d'événements cardiovasculaires tels que décrits ci-dessus. La tension artérielle doit donc être surveillée régulièrement. Il faut envisager d'interrompre le traitement par ETODOLAC en cas d'apparition ou d'aggravation d'une hypertension lorsqu'on utilise ce produit.

L'utilisation d'AINS, tels qu'ETODOLAC, peut induire une rétention liquidienne et un œdème, et peut exacerber une insuffisance cardiaque congestive au moyen d'un mécanisme à médiation

rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale, Équilibre hydroélectrolytique](#)).

Chez les patients à risque élevé d'événement CV indésirable, d'autres stratégies de prise en charge qui n'incluent PAS l'utilisation d'AINS doivent d'abord être envisagées. **Pour réduire au minimum le risque d'événement CV indésirable, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.**

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il n'existe aucune étude spécifique concernant les effets sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients qui présentent des troubles de la vue ou d'autres effets sur le système nerveux central pendant le traitement devraient s'abstenir de ce type d'activités.

La consommation concomitante d'alcool avec un AINS peut augmenter le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux, notamment l'ulcération et l'hémorragie.

Endocrinologie et métabolisme

Métabolisme du glucose et des lipides

Les patients qui présentent de rares problèmes héréditaires d'intolérance au galactose (déficit en lactase de Lapp ou malabsorption du glucose-galactose) ne devraient pas prendre ce médicament.

Corticostéroïdes : ETODOLAC n'est PAS un substitut des corticostéroïdes. Il ne traite PAS l'insuffisance corticostéroïdienne. L'arrêt brusque d'un traitement par des corticostéroïdes peut provoquer l'exacerbation d'une maladie sensible à l'action des corticostéroïdes. Chez les patients qui suivent une corticothérapie prolongée, le traitement doit être réduit progressivement si on décide de cesser l'administration de corticostéroïdes. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Glucocorticoïdes](#).

Appareil gastro-intestinal (GI)

Des effets graves (parfois mortels) liés à une toxicité gastro-intestinale, comme une ulcération, une inflammation, une perforation, une obstruction et des saignements gastro-intestinaux, ainsi qu'une perforation et une obstruction du tractus gastro-intestinal supérieur et inférieur peuvent se produire à tout moment, avec ou sans symptômes avant-coureurs, chez les patients traités par des AINS comme ETODOLAC. Des problèmes mineurs touchant le tractus gastro-intestinal supérieur (comme une dyspepsie) apparaissent couramment et en tout temps. Les professionnels de la santé doivent surveiller étroitement les patients traités par ETODOLAC afin de s'assurer qu'ils ne présentent pas d'ulcération ni de saignements, même s'ils n'ont jamais eu de symptômes au niveau du tractus GI auparavant. La plupart des déclarations spontanées

d'événements GI mortels concernent des patients âgés ou affaiblis. Il faut donc prendre des précautions particulières lorsqu'on traite cette population. **Pour réduire au minimum le risque d'événement GI indésirable, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant la durée la plus courte possible.** Chez les patients à risque élevé, d'autres traitements qui ne font pas appel à des AINS doivent être envisagés. Voir [7.1.4 Gériatrie](#).

Les patients doivent être informés des signes et/ou des symptômes de toxicité GI grave. Ils doivent être avisés de cesser la prise d'ETODOLAC et d'obtenir des soins médicaux d'urgence s'ils présentent de tels symptômes. L'utilité d'une surveillance périodique en laboratoire n'a PAS été démontrée et n'a pas été adéquatement évaluée. La plupart des patients qui présentent un événement indésirable grave lié au tractus GI supérieur lors d'un traitement par des AINS n'ont aucun symptôme. Les ulcères des voies GI hautes, les saignements abondants ou les perforations causées par les AINS semblent se produire chez environ 1 % des patients traités pendant trois à six mois, et chez environ 2 à 4 % des patients traités pendant un an. Ces tendances se poursuivent et accroissent ainsi la probabilité d'un événement GI grave à un moment quelconque du traitement. Même un traitement à court terme comporte des risques.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ETODOLAC à des patients ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal/duodéal ou de saignement gastro-intestinal, car lorsqu'elles prennent des AINS, ces personnes ont un risque de saignement GI plus de 10 fois supérieur par rapport aux personnes qui ne présentent pas ces facteurs de risque. Parmi les autres facteurs de risque d'ulcération et de saignement GI, notons les suivants : Infection à *Helicobacter pylori*, âge avancé, utilisation prolongée d'AINS, consommation excessive d'alcool, tabagisme, mauvais état de santé général ou traitement concomitant par n'importe lequel des produits ci-dessous.

- Anticoagulants (p. ex. warfarine)
- Antiplaquettaires (p. ex. AAS, clopidogrel)
- Corticostéroïdes oraux (p. ex., prednisone)
- Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) (p. ex. citalopram, fluoxétine, paroxétine, sertraline)

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.

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 soupeser les avantages du traitement par rapport à ses dangers possibles (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

Appareil génito-urinaire

Certains AINS sont associés à des symptômes urinaires persistants (douleur à la vessie, dysurie, pollakiurie), à une hématurie ou à une cystite. Ces symptômes peuvent apparaître à tout moment après le début du traitement par un AINS. Si de tels symptômes se manifestent et en l'absence d'une autre explication, interrompre le traitement par ETODOLAC afin de vérifier si les symptômes disparaissent. Cette mesure doit être prise avant de procéder à des analyses urologiques ou à d'autres traitements.

Hématologie

Les AINS inhibant la biosynthèse des prostaglandines interfèrent à des degrés variables avec la fonction plaquettaire. Les patients chez qui une telle action pourrait avoir des conséquences néfastes (comme ceux recevant des anticoagulants ou ceux souffrant d'hémophilie ou de troubles plaquettaires) doivent faire l'objet d'une surveillance étroite lorsqu'ils reçoivent ETODOLAC.

Anticoagulants : De nombreuses études ont montré que l'utilisation concomitante d'AINS et d'anticoagulants augmente le risque de saignement. L'administration concomitante d'ETODOLAC et de warfarine exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN).

Même avec une surveillance thérapeutique du RIN, une augmentation des hémorragies peut survenir. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Effets antiplaquettaires : Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire. De plus, il a été démontré qu'ils prolongeaient le temps de saignement chez certains patients. Contrairement à l'acide acétylsalicylique (AAS), leur effet sur la fonction plaquettaire est quantitativement moindre ou de plus courte durée et il est réversible.

L'efficacité d'ETODOLAC et d'autres AINS en tant qu'antiplaquettaires n'a pas été démontrée. Ils ne doivent PAS être utilisés comme substitut de l'AAS ou d'autres antiplaquettaires en prophylaxie des maladies thromboemboliques cardiovasculaires. Les traitements antiplaquettaires (p. ex. l'AAS) ne doivent PAS être interrompus. Certaines données probantes indiquent que l'utilisation des AINS avec l'AAS peut sensiblement atténuer les effets cardioprotecteurs de l'AAS. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament – Acide acétylsalicylique \(AAS\) ou autres AINS](#).

L'administration concomitante d'ETODOLAC et d'AAS à faible dose augmente le risque d'ulcération GI et de complications associées.

Dyscrasies sanguines : Les dyscrasies sanguines (comme la neutropénie, la leucopénie, la thrombopénie, l'anémie aplasique et l'agranulocytose) associées à l'usage d'AINS sont rares, mais peuvent se produire et avoir des conséquences graves.

Une anémie est parfois observée chez les patients sous AINS (p. ex. ETODOLAC), qui peut être due à une rétention liquidienne, à une perte de sang dans l'appareil GI ou à un effet sur l'érythropoïèse décrit de façon incomplète. Les patients recevant un traitement à long terme par des AINS (p. ex. ETODOLAC) doivent faire vérifier leur taux d'hémoglobine ou leur hématokrite s'ils manifestent un quelconque signe ou symptôme d'anémie ou de perte de sang.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Comme pour les autres AINS, une augmentation à la limite de la normale des valeurs des enzymes hépatiques (aspartate aminotransférase [AST], alanine aminotransférase [ALT], phosphatase alcaline) peut se produire chez jusqu'à 15 % des patients. Au fil 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.

Si un patient présente des symptômes ou des signes évoquant une dysfonction hépatique, ou si son épreuve de la fonction hépatique révèle des résultats anormaux, il convient de l'examiner afin de surveiller l'apparition d'une réaction hépatique plus grave au cours du traitement par ce médicament. Des réactions hépatiques graves (notamment des cas d'ictère et d'hépatite mortelle, de nécrose du foie et d'insuffisance hépatique), dont certaines à l'issue fatale, ont été signalées avec les AINS.

Bien que de telles réactions soient rares, le traitement par ce médicament doit être interrompu si les résultats aux épreuves de la fonction hépatique continuent d'être anormaux ou s'aggravent, si des signes et symptômes cliniques évoquant une maladie du foie apparaissent (p. ex. ictère) ou si des manifestations systémiques surviennent (p. ex. éosinophilie, manifestations associées à une éruption cutanée).

Si ce médicament doit être prescrit en présence d'une dysfonction hépatique, une surveillance rigoureuse s'impose.

Systeme immunitaire

Infection : ETODOLAC, tout comme les autres AINS, peut masquer les signes et les symptômes d'une maladie infectieuse sous-jacente.

Méningite aseptique : Dans de rares cas, les symptômes d'une méningite aseptique (raideur de la nuque, céphalées intenses, nausées et vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience) ont été observés avec l'emploi de certains AINS. Les patients atteints de maladies auto-immunes (lupus érythémateux disséminé, maladies mixtes des tissus conjonctifs, etc.) semblent être prédisposés à la maladie. Le professionnel de la santé doit donc, chez ces patients, faire preuve de vigilance à l'égard de l'apparition d'une telle complication.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Appareil cardiovasculaire : Il faut vérifier la tension artérielle régulièrement et effectuer des examens ophtalmologiques à intervalles réguliers chez les patients qui reçoivent un traitement à long terme par ETODOLAC. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Hématologie : Il y a lieu de vérifier le taux d'hémoglobine, l'hématocrite, la numération érythrocytaire, la leucocytémie et la numération plaquettaire chez les patients recevant un traitement à long terme par ETODOLAC. De plus, un traitement concomitant par des anticoagulants exige une surveillance étroite du rapport international normalisé (RIN). Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Il faut surveiller les concentrations plasmatiques de lithium (en cas de prescription concomitante de lithium). Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Lithium](#).

Fonction hépatique : Les concentrations sériques de transaminase et de bilirubine doivent être surveillées régulièrement pendant le traitement par ETODOLAC (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Grossesse : Si l'ETODOLAC est administré du milieu (environ 20 semaines) jusqu'à la fin du deuxième trimestre, on recommande de surveiller étroitement les femmes enceintes sous l'ETODOLAC pour vérifier le volume de liquide amniotique, car l'ETODOLAC peut faire réduire le volume de liquide amniotique et même entraîner un oligoamnios (voir [7.1 Populations particulières](#)). L'utilisation d'ETODOLAC est contre-indiquée pendant le troisième trimestre de la grossesse. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Risque pendant la grossesse](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#).

Appareil rénal : Pendant que le patient reçoit un traitement par ETODOLAC, il est conseillé de vérifier le taux de créatinine sérique, la clairance de la créatine et l'urémie. Il faut surveiller les électrolytes, y compris le potassium sérique. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonction rénale](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

Fonction neurologique

Certains patients peuvent éprouver de la somnolence, des étourdissements, une vision trouble, des vertiges, des acouphènes, une perte auditive, de l'insomnie ou une dépression après avoir pris des AINS comme ETODOLAC. Les patients chez qui ces effets indésirables se manifestent doivent faire preuve de prudence s'ils doivent accomplir des tâches nécessitant de la vigilance.

Ophtalmologie

Des cas de vision trouble ou de baisse de l'acuité visuelle ont été signalés après la prise d'ETODOLAC et d'autres AINS. Si de tels symptômes se produisent, il faut interrompre le traitement par ETODOLAC et effectuer un examen ophtalmologique. Un examen ophtalmologique doit être réalisé périodiquement chez les patients recevant ETODOLAC pendant une longue période.

Considérations périopératoires

Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Psychiatrie

Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Neurologie](#).

Fonction rénale

L'administration à long terme AINS à des animaux a entraîné une nécrose des papilles rénales et d'autres pathologies rénales. Chez les humains, on a signalé l'apparition de néphrites interstitielles aiguës, d'une hématurie, d'une protéinurie légère ou, à l'occasion, d'un syndrome néphrotique.

Une insuffisance rénale due à l'utilisation d'AINS a été observée chez des patients atteints d'affections prérenales entraînant une réduction du débit sanguin rénal ou du volume sanguin. Dans ces circonstances, les prostaglandines rénales contribuent au maintien de la perfusion rénale et du débit de filtration glomérulaire (DFG). Chez ces patients, l'administration d'un AINS peut faire diminuer la synthèse des prostaglandines entraînant une dysfonction rénale. Les patients les plus susceptibles de présenter ce type de réaction sont ceux qui ont une insuffisance rénale préexistante (DFG < 60 mL/min ou 1 mL/s), les patients déshydratés, les

patients qui suivent un régime à faible teneur en sel, ceux qui présentent une insuffisance cardiaque congestive, une cirrhose ou une dysfonction hépatique, ceux qui prennent des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine, des diurétiques et les personnes âgées. On a signalé une insuffisance rénale grave ou présentant un danger de mort chez des patients qui avaient une fonction rénale normale ou réduite après un traitement de courte durée par des AINS. Même les patients à risque qui tolèrent les AINS dans des conditions stables peuvent décompenser pendant des périodes de stress accru (p. ex. déshydratation due à une gastro-entérite). L'arrêt du traitement par des AINS entraîne habituellement un retour à l'état antérieur au traitement.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on instaure un traitement par des AINS, tels qu'ETODOLAC, chez des patients fortement déshydratés. Ces patients doivent être réhydratés avant l'instauration du traitement. La prudence est également recommandée chez les patients ayant une maladie rénale préexistante.

Maladie rénale avancée : Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Équilibre hydroélectrolytique : L'utilisation d'AINS, tels qu'ETODOLAC, peut favoriser la rétention sodique de façon proportionnelle à la dose. Cet effet peut à son tour provoquer une rétention liquidienne et un œdème, avec pour conséquences une augmentation de la tension artérielle et une exacerbation de l'insuffisance cardiaque congestive. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit ETODOLAC à des patients qui ont des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive, une fonction cardiaque altérée, de l'hypertension, un âge avancé ou d'autres affections prédisposant à une rétention liquidienne (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire](#)).

L'utilisation d'AINS, tels qu'ETODOLAC, peut accroître le risque d'hyperkaliémie, particulièrement chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale, chez les patients âgés ou chez ceux qui prennent en concomitance des adrénolytiques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, de la cyclosporine ou certains diurétiques.

Les électrolytes doivent être surveillés régulièrement (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

L'utilisation d'ETODOLAC, comme dans le cas de tout médicament qui inhibe la synthèse de la cyclo-oxygénase/des prostaglandines, peut nuire à la fertilité et n'est pas recommandée chez les femmes qui essayent de devenir enceintes. C'est pourquoi le retrait d'ETODOLAC doit être envisagé chez les femmes qui ont des difficultés de conception ou qui subissent des examens pour cause d'infertilité.

Appareil respiratoire

L'asthme induit par l'AAS est un signe très important, mais peu fréquent, de la sensibilité à l'AAS et aux AINS. Il est plus fréquent chez les patients asthmatiques qui ont des polypes nasaux.

Sensibilité/résistance

Réactions anaphylactoïdes : Comme pour tous les AINS en général, des cas de réactions anaphylactoïdes se sont produits chez des patients sans exposition antérieure connue à ETODOLAC. De rares cas de réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes et d'œdème de Quincke ont été signalés chez des patients sous ETODOLAC dans le cadre de la pharmacovigilance. ETODOLAC ne doit PAS être administré à des patients présentant la triade AAS. Ce complexe symptomatique se manifeste généralement chez les patients asthmatiques qui présentent une rhinite avec ou sans polypes nasaux, ou un bronchospasme grave potentiellement mortel après la prise d'AAS ou d'autres AINS. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Intolérance à l'AAS : ETODOLAC ne doit PAS être administré aux patients présentant le syndrome complet ou partiel d'intolérance à l'acide acétylsalicylique (AAS) (rhinosinusite, urticaire/œdème de Quincke, polypes nasaux, asthme) chez qui l'asthme, l'anaphylaxie, l'urticaire/œdème de Quincke, la rhinite ou d'autres manifestations allergiques sont précipités par l'AAS ou d'autres AINS. Des réactions anaphylactoïdes mortelles sont survenues chez ces patients. Les personnes atteintes des problèmes médicaux susmentionnés ont un risque de réaction grave, même si elles ont déjà pris des AINS sans avoir manifesté d'effet indésirable. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Sensibilité croisée : Les patients présentant une sensibilité à un AINS peuvent également être sensibles à tout autre AINS.

Peau

Réactions cutanées graves : L'utilisation de certains AINS, comme ETODOLAC, a été associée à de rares cas de réactions cutanées graves, potentiellement mortelles ou mortelles après la commercialisation du produit, notamment les suivantes :

- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS),
- Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ),
- Nécrolyse épidermique toxique (NET),
- Érythrodermie,
- Érythème polymorphe.

Les patients semblent présenter un risque plus élevé de ces événements au début du traitement; en général, les cas surviennent pendant le premier mois du traitement. Ces réactions peuvent être réversibles si l'agent en cause cesse d'être administré et qu'un traitement approprié est instauré. Il faut aviser les patients de cesser la prise d'AINS dès la première manifestation d'une éruption cutanée, de lésions muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité, et de contacter immédiatement leur médecin pour une évaluation et des conseils, notamment en ce qui concerne les traitements à interrompre.

Le syndrome de DRESS se caractérise habituellement, mais pas exclusivement, par de la fièvre, des éruptions cutanées, une lymphadénopathie ou une enflure du visage. Les autres manifestations cliniques peuvent comprendre l'hépatite, la néphrite, les anomalies hématologiques, la myocardite ou la myosite. Le syndrome de DRESS peut parfois ressembler à une infection virale aiguë, et l'éosinophilie est souvent présente. Étant donné que ce trouble est variable dans sa présentation, d'autres systèmes d'organes qui ne figurent pas ici peuvent être touchés. Il est important de noter que des manifestations précoces d'hypersensibilité (p. ex. fièvre ou lymphadénopathie) peuvent être présentes, même si les éruptions cutanées ne sont pas évidentes.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation d'ETODOLAC, est contre-indiquée durant le troisième trimestre de grossesse en raison du risque de parturition prolongée et du risque d'obturation prématurée du canal artériel. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

La prudence est recommandée lorsqu'on prescrit ETODOLAC durant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse, en particulier du milieu jusqu'à la fin du deuxième trimestre de la grossesse (à environ 20 semaines) en raison du risque de dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios et, dans certains cas, à une insuffisance rénale néonatale.

Selon des études publiées et des rapports de pharmacovigilance, l'utilisation d'AINS chez la mère à environ 20 semaines de grossesse (ou plus tard pendant la grossesse) est associée à une dysfonction rénale fœtale menant à un oligoamnios et, dans certains cas, à une insuffisance rénale néonatale. Il a été montré que les AINS entraînent une réduction significative de la production d'urine fœtale avant la réduction du volume de liquide amniotique. Il y a eu un nombre limité de cas signalés où l'utilisation d'AINS chez la mère était associée à une dysfonction rénale néonatale et à une insuffisance rénale sans oligoamnios; certains de ces cas étaient irréversibles, même après l'arrêt du traitement.

Ces issues indésirables sont observées, en moyenne, après des jours ou des semaines de traitement; par contre, des cas d'oligoamnios ont rarement été signalés dès les 48 heures suivant l'instauration d'un traitement par des AINS. Les complications liées à un oligoamnios

prolongé peuvent inclure des contractures des membres et une maturation pulmonaire retardée. Dans certains cas d'insuffisance rénale néonatale survenus après la commercialisation du produit, des interventions effractives comme l'exsanguinotransfusion ou la dialyse étaient requises.

Si, après une évaluation soigneuse des risques et bienfaits, l'administration d'AINS est jugée nécessaire du milieu (à environ 20 semaines) jusqu'à la fin du deuxième trimestre de grossesse, l'utilisation doit se limiter à la dose efficace la plus faible et à la durée la plus courte possible. On recommande d'envisager une surveillance échographique du liquide amniotique si le traitement par ETODOLAC s'étend au-delà de 48 heures. On recommande aussi l'interruption de la prise d'AINS si un oligoamnios apparaît, puis un suivi médical approprié.

L'inhibition de la synthèse des prostaglandines peut nuire à la grossesse ou au développement embryofœtal. Les données des études épidémiologiques semblent indiquer un risque accru de fausse couche et de malformation cardiaque après l'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse.

Chez les animaux, on a montré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation des pertes avant et après l'implantation ainsi qu'une létalité embryofœtale. De plus, des incidences accrues de diverses malformations (notamment des malformations cardiovasculaires) ont été signalées chez des animaux ayant reçu un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines pendant la période d'organogenèse.

ETODOLAC n'est pas recommandé pendant le travail et l'accouchement, car en raison de son effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines, l'ETODOLAC pourrait nuire à la circulation sanguine fœtale et inhiber les contractions utérines, ce qui peut accroître le risque d'hémorragie utérine. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.2 Allaitement

ETODOLAC est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données soumises que Santé Canada a évaluées, l'innocuité et l'efficacité d'ETODOLAC dans la population pédiatrique n'ont pas été établies; c'est pourquoi Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament en pédiatrie. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les patients âgés de plus de 65 ans (appelés « personnes âgées » ou « patients âgés » dans le présent document), qui sont vulnérables ou affaiblis, sont plus susceptibles de présenter une variété d'effets indésirables provoqués par des AINS. L'incidence

de ces réactions indésirables augmente proportionnellement à la dose et à la durée du traitement. De plus, ces patients tolèrent moins bien les ulcérations et les saignements. La plupart des complications mortelles touchant le tractus GI surviennent dans cette population. Les patients âgés présentent aussi un risque accru de lésion de la partie inférieure de l'œsophage, y compris une ulcération et des saignements. Pour ces patients, il faut envisager une dose initiale plus faible que celle habituellement recommandée, apporter des ajustements individuels au besoin et assurer une surveillance étroite.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu DES 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 décès sont survenus occasionnellement, en particulier chez les sujets âgés.

Comme pour tous les médicaments de cette classe, la fréquence et la gravité des événements indésirables dépendent de plusieurs facteurs : la dose du médicament et la durée du traitement ; l'âge, le sexe, la condition physique du patient ; tout diagnostic médical concomitant ou facteur de risque individuel.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux obtenus en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques peuvent s'avérer utiles pour la détermination et l'approximation des taux d'effets indésirables du médicament en situation réelle.

Les données sur les réactions indésirables de l'étodolac proviennent de 2 629 patients souffrant d'arthrite et traités par l'étodolac 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'étodolac 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.

Tableau 2 – Effets indésirables signalés avec ETODOLAC

	(≥ 1 %)
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	acouphène
Troubles de l'œil	vision trouble
Troubles gastro-intestinaux	nausée, diarrhée, douleur épigastrique, brûlures d'estomac, indigestion, flatulences, douleur abdominale, crampes gastro-intestinales, distension abdominale, constipation, vomissements, dyspepsie, gastrite, méléna.
Troubles généraux et réactions au point d'administration	fatigue, faiblesse/malaise.
Troubles du métabolisme et de la nutrition	rétenion liquidienne/œdème.
Troubles du système nerveux	céphalées, étourdissements, somnolence, insomnie
Troubles psychiatriques	nervosité/anxiété, dépression
Troubles rénaux et urinaires	pollakiurie, dysurie
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	dermatite se traduisant par une éruption cutanée (érythémateuse, vésiculaire, maculopapuleuse, morbilliforme, pétéchiale ou eczémateuse) ou prurit.

8.3 Effets indésirables moins fréquents observés au cours des essais cliniques

Tableau 3 – Effets indésirables signalés avec ETODOLAC

	(< 1 %)
Troubles hématologiques et du système lymphatique	agranulocytose, pancytopénie, anémie; anémie hémolytique, thrombopénie, leucopénie, neutropénie, éosinophilie.
Troubles cardiaques	insuffisance cardiaque congestive, palpitations, tachycardie, douleur thoracique (costale, costochondrale ou rétrosternale), arythmies, infarctus du myocarde et oppression ou lourdeur à la poitrine.
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	perte de l'audition, douleur à l'oreille, pression/pulsation dans les oreilles.

	(< 1 %)
Troubles oculaires	troubles visuels, y compris scotomes scintillants; sensation de brûlure des yeux, élancements derrière les yeux, photophobie, conjonctivite.
Troubles gastro-intestinaux	ulcère gastro-duodéal avec/sans hémorragie et/ou perforation gastro-intestinales; hématomèse, saignement rectal, changements des selles (molles, avec mucus ou augmentation du nombre et/ou de la fréquence), anomalies du goût, y compris perte du goût, éructation, stomatite, œsophagite avec ou sans érosions ou sténose ou cardiospasmus, colite, pancréatite; douleur, sécheresse, inflammation ou enflure des muqueuses, y compris celles de la bouche, de la langue et des lèvres.
Troubles généraux et réactions au point d'administration	sensibilité, pyrexie, frissons, léthargie, détérioration générale, bouffée congestive, bouffées de chaleur, diaphorèse
Foie et voies biliaires	hépatite, cholestase, ictère
Troubles du système immunitaire	réaction anaphylactique/anaphylactoïde; œdème laryngé
Investigations	élévation des taux d'enzymes hépatiques, élévation des taux de créatinine sérique, diminution du taux d'hémoglobine, diminution de la valeur de l'hématocrite, lymphocytes atypiques, allongement du temps de saignement
Troubles du métabolisme et de la nutrition	changement de poids, changement de l'appétit, anorexie, soif excessive
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	crampes musculaires; fatigue musculaire; douleur aux bras/mains/épaules; sensibilité à la palpation; nodule sous-cutané/de la première articulation métatarso-phalangienne
Troubles du système nerveux	agitation, confusion, vertiges, syncope, incapacité à se concentrer, somnolence, paresthésie, mouvements musculaires involontaires, tremblement des mains
Troubles psychiatriques	cauchemars, manque d'énergie

	(< 1 %)
Troubles rénaux et urinaires	dysurie, miction impérieuse, hématurie, nycturie, cystite, calculs rénaux, néphrite interstitielle, nécrose papillaire, insuffisance rénale
Affections des organes de reproduction et du sein	sensibilité mammaire, saignements vaginaux, difficulté à maintenir une érection, douleur recto-pubienne, leucorrhée, irrégularités des saignements utérins
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	dyspnée, asthme, bronchospasme, hyperventilation, éternuements et soupirs, bronchite, pharyngite, rhinite, sinusite, épistaxis, sensation de brûlure au nez
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	urticaire, œdème de Quincke, alopecie, photosensibilité, desquamation, tendance aux ecchymoses, ongles friables, dermite exfoliative, syndrome de Stevens-Johnson, vascularite cutanée avec purpura, érythème polymorphe
Troubles vasculaires	vascularite, hypertension

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

D'autres signalements d'événements indésirables graves associés temporellement à ETODOLAC dans le cadre de la pharmacovigilance à l'échelle mondiale sont présentés ci-dessous. Comme ces événements sont déclarés sur une base volontaire dans une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec certitude ou d'établir clairement un lien de causalité avec l'exposition à ETODOLAC.

Troubles hématologiques et du système lymphatique : agranulocytose, anémie hémolytique, anémie aplasique, leucopénie, neutropénie, pancytopenie.

Troubles gastro-intestinaux : duodénite, ulcération intestinale, pancréatite.

Troubles hépatobiliaires : hépatite cholestatique, hépatite, ictère cholestatique, ictère, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, hépatite fulminante mortelle.

Troubles du système immunitaire : réaction allergique, réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes (y compris choc).

Investigations : taux élevés d'azote uréique sanguin

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperglycémie chez des patients diabétiques préalablement maîtrisés.

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale, nécrose papillaire rénale.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : infiltration pulmonaire avec éosinophilie.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : vascularite cutanée avec purpura, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, vascularite leucocytoclastique, érythème polymorphe.

Troubles vasculaires : vascularite (y compris nécrosante et allergique).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

Il n'existe aucune étude spécifique concernant les effets sur la capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients qui présentent des troubles de la vue ou d'autres effets sur le système nerveux central pendant le traitement devraient s'abstenir de ce type d'activités.

La consommation concomitante d'alcool avec un AINS peut augmenter le risque d'effets secondaires gastro-intestinaux, notamment l'ulcération et l'hémorragie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le choix des médicaments énumérés dans le présent tableau repose sur des études ou rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison de l'intensité et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. médicaments contre-indiqués).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS	EC	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante d'ETODOLAC et d'autres AINS (comme l'AAS et l'ibuprofène) ne produit pas d'effet thérapeutique plus important que l'utilisation d'AINS seulement. • L'utilisation concomitante d'un AINS et de l'AAS (comme l'aspirine) a été associée à une incidence significativement plus élevée d'effets indésirables GI par rapport à l'utilisation de l'AINS seul. • Certains AINS (p. ex., l'ibuprofène et le naproxène) peuvent interférer avec les effets antiplaquettaires d'une faible dose d'AAS, possiblement en faisant concurrence à l'AAS pour l'accès au site actif de la cyclo-oxygénase-1. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'utilisation concomitante d'ETODOLAC et de doses analgésiques d'AAS ou d'autres AINS n'est pas recommandée en raison du risque accru de saignement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) et bêtabloquants	T	<ul style="list-style-type: none"> • Les AINS peuvent diminuer l'effet antihypertenseur des IECA, des ARA ou des bêtabloquants (y compris le propranolol). • Chez les patients âgés, les patients hypovolémiques (y compris ceux qui prennent des diurétiques) et les patients ayant une atteinte rénale, l'administration concomitante d'AINS et d'inhibiteurs de l'ECA ou d'ARA peut entraîner une dégradation de la fonction rénale, y compris une insuffisance rénale aiguë et une hyperkaliémie. Ces effets sont habituellement réversibles. 	<ul style="list-style-type: none"> • La tension artérielle et la fonction rénale (y compris les électrolytes) doivent être surveillées plus étroitement dans ce cas étant donné qu'il pourrait y avoir à l'occasion une augmentation substantielle de la tension artérielle. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Médicaments qui se lient à l'albumine	T	<ul style="list-style-type: none"> • L'étodolac est fortement lié à l'albumine plasmatique; il a donc un potentiel théorique d'interaction avec d'autres médicaments qui se lient à l'albumine, comme les anticoagulants coumariniques, la warfarine, les sulfamides ou les sulfonylurées, les hydantoïnes, les autres AINS, et l'AAS. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin d'ajuster la dose au besoin.
Antiacides	S. O.	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante de certains antiacides (oxyde de magnésium ou hydroxyde d'aluminium) et de sucralfate peut retarder l'absorption de l'étodolac. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante n'est pas recommandée.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Anticoagulants	EC	<ul style="list-style-type: none"> • L'étodolac et les anticoagulants comme la warfarine ont un effet synergique sur les saignements. • L'utilisation concomitante d'étodolac et d'anticoagulants est associée à un risque accru de saignements graves comparativement à l'utilisation de l'un ou l'autre des médicaments seuls. 	<ul style="list-style-type: none"> • Il faut surveiller l'effet anticoagulant/le RIN et ajuster la posologie de la warfarine. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Antiplaquettaires (y compris l'AAS)	EC	<ul style="list-style-type: none"> • Il y a un risque accru d'hémorragie, par inhibition de la fonction plaquettaire, lorsque les antiplaquettaires sont associés à l'étodolac. 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les patients pour déceler des signes de saignement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Cyclosporine et tacrolimus	T	<ul style="list-style-type: none"> • L'inhibition de l'activité des prostaglandines rénales par les AINS peut accroître l'effet néphrotoxique de la cyclosporine ou du tacrolimus. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pour ajuster la posologie au besoin. • Surveiller les patients pour déceler les signes de détérioration de la fonction rénale.
Cholestyramine	S. O.	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante de cholestyramine peut retarder l'absorption de l'étodolac. 	<ul style="list-style-type: none"> • L'administration concomitante n'est pas recommandée.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Digoxine	É	<ul style="list-style-type: none"> Il a été signalé que l'utilisation concomitante d'étodolac et de digoxine augmente la concentration sérique et prolonge la demi-vie de la digoxine, ce qui peut entraîner une toxicité digitalique. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les taux sériques de digoxine.
Diurétiques	EC	<ul style="list-style-type: none"> Des études cliniques et des observations après la commercialisation du produit ont montré que les AINS peuvent réduire les effets des diurétiques. Cet effet a été attribué à l'inhibition par les AINS de la synthèse des prostaglandines rénales. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les patients pour déceler des signes de détérioration de la fonction rénale et pour confirmer l'efficacité des diurétiques, y compris les effets antihypertenseurs. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Glucocorticoïdes	EC	<ul style="list-style-type: none"> L'utilisation concomitante d'AINS et de glucocorticoïdes oraux augmente le risque d'effets GI indésirables, tels qu'une ulcération et des saignements, plus particulièrement chez les patients plus âgés (plus de 65 ans). 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les patients, en particulier ceux âgés de plus de 65 ans, pour déceler tout signe de saignement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Lithium	EC	<ul style="list-style-type: none"> Les AINS ont produit des augmentations des taux plasmatiques de lithium et des réductions de la clairance rénale du lithium. La concentration minimale moyenne de lithium a augmenté de 15 % et la clairance rénale a diminué d'environ 20 %. Cet effet a été attribué à l'inhibition par les AINS de la synthèse des prostaglandines rénales. 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les concentrations plasmatiques de lithium chez les patients lors de l'arrêt ou de l'instauration d'un traitement par un AINS.
Méthotrexate	S. O.	<ul style="list-style-type: none"> L'utilisation concomitante d'AINS et de méthotrexate peut augmenter le risque de toxicité associée au méthotrexate (p. ex. neutropénie, thrombopénie, dysfonctionnement rénal). 	<ul style="list-style-type: none"> Surveiller les patients pour déceler une toxicité associée au méthotrexate.
Pemetrexed	EC	<ul style="list-style-type: none"> L'utilisation concomitante d'ETODOLAC et de pemetrexed peut augmenter le risque de myélosuppression, de toxicité rénale et de toxicité GI associées au pemetrexed. 	<ul style="list-style-type: none"> Chez les patients atteints d'IR dont la clairance de la créatinine est comprise entre 45 et 79 mL/min, surveiller le risque de myélosuppression et de toxicité rénale et GI.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Probénécide	EC	<ul style="list-style-type: none"> • Augmente les concentrations plasmatiques d'étodolac et prolonge sa demi-vie plasmatique de façon significative. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent être surveillés afin d'ajuster la dose si nécessaire.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)	É	<ul style="list-style-type: none"> • La libération plaquettaire de sérotonine joue un rôle important dans l'hémostase. • Des études épidémiologiques (études cas-témoins et de cohorte) ont montré que l'utilisation concomitante de médicaments qui interfèrent avec le recaptage de la sérotonine et d'un AINS peut accroître davantage le risque de saignements que la prise d'un AINS seul. 	<ul style="list-style-type: none"> • Surveiller les patients pour déceler des signes de saignement. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
Antibactériens de la famille des quinolones	É	<ul style="list-style-type: none"> • On a signalé des cas isolés de convulsions pouvant être dus à l'utilisation concomitante de quinolones et d'AINS. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les patients doivent être surveillés afin d'ajuster la dose si nécessaire.

Légende : É = étude de cas; ET = essai clinique; T = théorique; GI = gastro-intestinale/gastro-intestinaux; CV = cardiovasculaire; RIN = rapport international normalisé;

PD = pharmacodynamie; AAS = acide acétylsalicylique; AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien; IECA = inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine; ARA = antagonistes des récepteurs de l'angiotensine; IR = insuffisance rénale

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration concomitante d'aliments peut retarder l'absorption de l'étodolac, mais n'en modifie pas son degré d'absorption.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

L'urine des patients traités par l'étodolac peut occasionner une réaction faussement positive de la bilirubine urinaire (urorubine) à cause de la présence de métabolites phénoliques de l'étodolac.

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'étodolac. 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'étodolac 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'étodolac (600 mg à 1 000 mg/jour) après 4 semaines de traitement. Ces taux sont restés stables jusqu'à un an de traitement.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 mode d'action

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*.

10.2 Pharmacodynamie

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.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

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.

Distribution

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 _½ (h)	0,71 ± 0,50
Demi-vie terminale	t _½ (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.

Métabolisme

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 %

Élimination

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

Populations particulières et états pathologiques

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.

- Personnes âgées :** 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.
- Insuffisance hépatique :** 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.
- Insuffisance rénale :** 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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

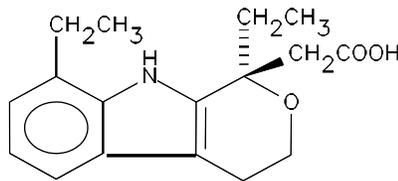
Aucune

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Étodolac
Nom chimique :	(1RS)-1,8-diéthyle-1,3,4,9-tétrahydropyrano[3,4-b]indol-1-acide acétique
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₁₇ H ₂₁ NO ₃ et 287,4
Formule développée :	



and enantiomer

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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Polyarthrite rhumatoïde et arthrose

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.

14.2 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 (Apotex 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 (0,75-3,00)	1,25 (0,50-4,00)		
T _½ ⁴ (h)	7,03 (25)	7,12 (30)		

¹ ETODOLAC (étodolac) en capsules de 300 mg (Apotex 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 %).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

La DL₅₀ orale et intrapéritonéale (i.p.) a été déterminée chez la souris et le rat. Les résultats sont présentés aux tableaux suivants.

DL ₅₀ (mg/kg) de l'étodolac chez la souris et le rat		
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)

* 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.

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 deux ans à des doses allant de 0 à 45 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.

Rat

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.

Cancérogénicité :

Mutagénicité

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.

Toxicologie de la reproduction et du développement :

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.

Toxicité juvénile :

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.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr^eETODOLAC

Étodolac en capsules BP

Veillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre **ETODOLAC** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de ce produit.

Mises en garde et précautions importantes

Problèmes au cœur et aux vaisseaux sanguins :

- ETODOLAC peut causer des problèmes au cœur et aux vaisseaux sanguins tels que des crises cardiaques, des accidents vasculaires cérébraux, des caillots de sang, de l'hypertension et une insuffisance cardiaque. Ces problèmes peuvent entraîner la mort.
- Le risque de présenter des problèmes au cœur est plus élevé si vous prenez ETODOLAC pendant de longues périodes, à des doses plus élevées ou si vous êtes atteint d'une maladie cardiaque.
- Informez votre professionnel de la santé si vous présentez ou avez déjà présenté une crise cardiaque, une douleur à la poitrine, une maladie cardiaque, un accident vasculaire cérébral, une insuffisance cardiaque, de l'hypertension ou du diabète.

Problèmes à l'estomac et à l'intestin (gastro-intestinaux) :

- **ETODOLAC** peut causer des problèmes à l'estomac et à l'intestin comme des ulcères, de l'inflammation, des saignements, des trous/perforations, un blocage ou de la douleur.

Grossesse :

- **NE PRENEZ PAS ETODOLAC** si vous êtes enceinte et à un stade avancé de votre grossesse (28 semaines ou plus tard).
- Si vous êtes enceinte et à un stade précoce de votre grossesse (moins de 28 semaines), ne prenez ETODOLAC **que si** votre professionnel de la santé vous le demande. Les médicaments comme ETODOLAC peuvent vous causer du tort et nuire à la santé de votre bébé. Votre professionnel de la santé devra surveiller de près votre santé et celle de votre bébé (y compris le volume de votre liquide amniotique) s'il

vous prescrit ETODOLAC pendant cette période.

- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous voulez le devenir pendant votre traitement par ETODOLAC.

Pourquoi ETODOLAC est-il utilisé?

ETODOLAC est utilisé chez les adultes pour traiter les signes et les symptômes des troubles de l'arthrite tels que:

- rhumatoïde
- l'arthrose

Comment ETODOLAC agit-il?

- ETODOLAC appartient à un groupe de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ces médicaments réduisent les substances chimiques produites par votre corps qui causent la douleur et l'enflure.
- ETODOLAC ne traite que les symptômes et soulage la douleur et l'inflammation tant que vous le prenez. ETODOLAC ne guérit pas la maladie ni ne l'empêche de s'aggraver.

Quels sont les ingrédients d'ETODOLAC?

Ingrédient médicamenteux : étodolac

Ingrédients non médicamenteux : acide stéarique, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, encre comestible, gélatine, gomme laque, laque d'aluminium d'érythrosine, monohydrate de lactose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, propylène glycol et talc.

ETODOLAC est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsules : 200 mg et 300 mg

N'utilisez pas ETODOLAC si :

- êtes sur le point de subir, ou avez récemment subi, un pontage coronarien.
- avez une insuffisance cardiaque grave non maîtrisée.
- avez un saignement dans le cerveau ou d'autres troubles de saignement.
- êtes enceinte et à un stade avancé de votre grossesse (28 semaines ou plus tard).
- allaitez (ou prévoyez allaiter).
- êtes allergique à l'étodolac ou à tout autre ingrédient de ce médicament ou composant du contenant.

- avez des antécédents d'asthme, d'urticaire, d'excroissance dans votre nez, d'enflure des sinus ou de symptômes d'une réaction allergique après avoir pris de l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres AINS.
- avez des ulcères actifs dans l'estomac ou l'intestin.
- avez un saignement actif dans l'estomac ou l'intestin.
- avez une maladie inflammatoire de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse).
- avez une maladie du foie (active ou grave).
- avez une maladie rénale (modérée, grave ou qui s'aggrave).
- avez une concentration élevée de potassium dans le sang.
- prenez d'autres AINS contre la douleur, la fièvre ou l'inflammation.
- avez moins de 18 ans.

Parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre ETODOLAC, afin d'éviter la survenue de tout effet secondaire et d'assurer l'utilisation correcte du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- avez une affection qui vous rend fragile ou faible.
- avez une tension artérielle élevée, un taux de cholestérol élevé ou un diabète.
- êtes atteint d'athérosclérose (accumulation de lipides et de cholestérol dans vos artères).
- avez ou avez eu des crises cardiaques, des douleurs à la poitrine, une maladie du cœur, un accident vasculaire cérébral ou une insuffisance cardiaque.
- avez une mauvaise circulation sanguine aux extrémités (comme vos mains et vos pieds).
- fumez ou fumiez par le passé.
- avez des problèmes du foie ou des reins, des problèmes urinaires ou êtes déshydraté.
- suivez un régime alimentaire faible en sel.
- avez des antécédents d'ulcère ou de saignement à l'estomac ou à l'intestin (intestin grêle ou gros intestin).
- buvez beaucoup d'alcool.
- avez une infection de l'estomac.
- êtes atteint de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn.
- avez d'autres problèmes de saignement ou relatifs au sang.
- avez des troubles du système immunitaire.
- êtes atteint d'asthme.
- êtes enceinte, prévoyez le devenir ou devenez enceinte pendant que vous prenez ETODOLAC.
- prenez tout autre AINS, y compris l'acide acétylsalicylique(AAS).
- vous êtes en travail ou en train d'accoucher.
- présentez une intolérance au lactose ou l'une des maladies héréditaires rares ci-dessous :
 - intolérance au galactose;
 - déficit en lactase de Lapp;

- mauvaise absorption du glucose-galactose;
étant donné que le lactose est un ingrédient non médicamenteux d'ETODOLAC.

Autres mises en garde à connaître

ETODOLAC peut causer de graves effets secondaires, notamment les suivants :

- **Problèmes de sang et de saignement :**
 - ETODOLAC peut causer des problèmes relatifs au sang, des saignements et des saignements prolongés.
 - Prendre ETODOLAC avec les médicaments suivants peut augmenter le risque de saignement :
 - anticoagulants qui préviennent la formation de caillots de sang,
 - corticostéroïdes qui inflammatoires, ou
 - antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS).
- **Réactions cutanées graves :** dans de rares cas, des réactions allergiques et cutanées graves et potentiellement mortelles ont été signalées avec certains AINS, dont ETODOLAC. Ces problèmes cutanés surviennent le plus souvent au cours du premier mois de traitement. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements relatifs à votre peau pendant et après le traitement.

ETODOLAC peut vous rendre plus sensible à la lumière du soleil. La lumière du soleil ou d'une lampe solaire peut provoquer un coup de soleil; des ampoules sur la peau; une éruption cutanée; des rougeurs; des démangeaisons ou une décoloration; ou des changements dans la vision. Si vous présentez une réaction au soleil, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Intervention chirurgicale : Faites savoir que vous prenez ce médicament à tout autre médecin, dentiste, pharmacien ou professionnel de la santé que vous consultez. Cela est particulièrement important si vous prévoyez subir une chirurgie cardiaque.

Fertilité chez les femmes : ETODOLAC peut nuire à votre fertilité, ce qui signifie qu'il peut être difficile pour vous d'avoir un enfant. Si vous avez de la difficulté à avoir un enfant, vous devrez peut-être cesser de prendre ETODOLAC. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions à ce sujet.

Adultes (65 ans et plus) : Les effets secondaires, comme les problèmes gastro-intestinaux, peuvent survenir plus souvent. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de commencer par une dose plus faible d'ETODOLAC. Il surveillera votre santé pendant et après le traitement.

Conduite et utilisation de machines : ETODOLAC peut causer des problèmes oculaires ou nerveux, notamment de la fatigue, des troubles du sommeil, une vision trouble, la tête qui tourne ou des étourdissements (vertiges), des problèmes auditifs ou de la dépression. Faites preuve de prudence en conduisant ou en effectuant des activités qui exigent de la vigilance. En cas de somnolence, d'étourdissements ou de sensation de tête légère après avoir pris ETODOLAC, ne conduisez PAS et ne faites PAS fonctionner de machines.

Examens et tests : Vous consulterez régulièrement votre professionnel de la santé pendant le traitement par ETODOLAC pour qu'il puisse surveiller votre état de santé. Celui-ci :

- vérifiera votre tension artérielle.
- examinera vos yeux, car ETODOLAC peut causer une vision trouble ou réduite.
- effectuera des analyses de sang et d'urine pour vérifier la santé de votre foie, de vos reins et de votre sang.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec ETODOLAC :

- Acide acétylsalicylique (AAS) ou autres AINS, utilisés pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation, comme le célécoxib, le diclofénac, l'ibuprofène, l'acétaminophène, l'indométacine, le naproxène, le piroxicam et le phénylbutazone
- Antiacides, utilisés pour traiter les symptômes liés à une production excessive d'acide dans l'estomac y compris l'hydroxyde de magnésium et l'hydroxyde d'aluminium
- Médicaments utilisés comme anticoagulants pour prévenir les caillots sanguins comme la warfarine, l'AAS et le clopidogrel
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension tels que l'énalapril, le ramipril, le candésartan, l'irbésartan, le propranolol et l'aténolol
- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes comme les sulfamides et les antibactériens des quinolones
- Médicaments utilisés pour réduire le risque de rejet d'un organe transplanté, comme la cyclosporine et le tacrolimus
- Un médicament utilisé pour abaisser le taux de cholestérol appelé cholestyramine
- Un médicament utilisé pour traiter les problèmes cardiaque, appelé digoxine
- Médicaments utilisés pour réduire les volumes de liquide supplémentaires (appelés diurétiques), comme le furosémide et l'hydrochlorothiazide
- Corticostéroïdes (y compris glucocorticoïdes) comme la prednisone, utilisés comme médicaments anti-inflammatoires
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme les sulfonylurées ou d'autres hypoglycémiant oraux tels que le glyburide, le glipizide, la metformine, le chlorpropamide, la phenformine et le tolbutamide

- Médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs) tels que le citalopram, la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline et le lithium
- Médicaments utilisés pour traiter différents cancers, comme le méthotrexate et le pemetrexed
- Des médicaments utilisés pour traiter les crises convulsives tels que la phénytoïne et l'hydantoïne
- Probénécide utilisé pour traiter la goutte
- Alcool

Comment prendre ETODOLAC :

- Prenez ETODOLAC exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Celui-ci devrait recommander la plus faible dose possible pour votre traitement, pendant la plus courte période nécessaire.
- On pourrait vous demander de prendre ETODOLAC une ou deux fois par jour.
- Prenez les comprimés d'ETODOLAC avec un repas.
- **Ce médicament a été prescrit précisément pour vous. N'en donnez PAS à une autre personne. Un tel partage pourrait lui nuire, même si ses symptômes sont semblables aux vôtres.**
- Si vous prenez ETODOLAC pendant plus de 7 jours, consultez régulièrement votre professionnel de la santé. Il vérifiera si ETODOLAC vous convient et s'il vous occasionne des effets secondaires.

Posologie habituelle :

Adultes (18 ans ou plus)

- Votre professionnel de la santé établira la dose qui vous convient en fonction de votre état de santé. Il vous indiquera le nombre et la fréquence des doses à prendre.
- Votre professionnel de la santé peut réduire votre dose, interrompre votre traitement pendant une certaine période ou vous recommander d'arrêter complètement le traitement. Cela peut se produire dans les cas suivants :
 - vous ressentez présentez des effets secondaires graves; ou
 - votre état de santé s'aggrave.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ETODOLAC, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose d'ETODOLAC, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. S'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, ne prenez pas la dose que vous avez oubliée et reprenez votre schéma posologique habituel.

Ne prenez pas deux doses à la fois pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles d'ETODOLAC?

Les effets secondaires possibles d'ETODOLAC ne sont pas tous énumérés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Nausées, vomissements, diarrhée, constipation, maux d'estomac/douleur abdominale, brûlures d'estomac, indigestion, flatulences
- maux de tête, étourdissements, sensation de « tête légère »
- sensation de brûlure, de picotement ou d'engourdissement
- confusion, difficulté à se concentrer ou à penser, perte de la mémoire à court terme, nervosité
- ecchymoses
- éruption cutanée
- trouble du goût, soif, bouche sèche
- douleur musculaire
- lésions buccales
- perte de cheveux
- augmentation de la transpiration
- problèmes avec vos règles (femmes)

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Problèmes gastro-intestinaux (GI) (saignements, blocage, perforations, ulcères ou inflammation dans le tractus GI) : sang dans le vomi, selles sanglantes ou noires et goudronneuses, étourdissements,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
maux d'estomac, ballonnements, perte d'appétit, perte de poids, nausées, vomissements			
Hypertension (tension artérielle élevée) : fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur thoracique	✓		
PEU FRÉQUENT			
Anaphylaxie/hypersensibilité (réactions allergiques graves) : respiration sifflante soudaine et douleur ou serrement à la poitrine; enflure des paupières, du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge; enflure ou réaction/choc anaphylactique			✓
Méningite aseptique (inflammation de la paroi protectrice du cerveau qui n'est pas causée par une infection) : maux de tête, raideur du cou, nausées, vomissements, fièvre ou obnubilation de la conscience		✓	
Problèmes sanguins (faible taux de globules blancs ou rouges ou de plaquettes) : sensation de fatigue ou de faiblesse, peau pâle, ecchymoses ou saignements plus longs que d'habitude si vous vous blessez, fièvre, frissons		✓	
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, manque			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice physique			
Cystite (infection de la vessie) : besoin d'uriner plus fréquemment, douleur dans la région pelvienne ou au bas du dos, besoin fréquent d'uriner la nuit, urine trouble qui peut contenir du sang, douleur ou sensation de brûlure pendant la miction		✓	
Dépression (humeur triste qui ne disparaît pas) : difficulté à dormir ou sommeil excessif, changement d'appétit ou de poids, baisse de la libido (pulsion sexuelle) et pensées de mort ou de suicide		✓	
Troubles/problèmes rénaux (y compris insuffisance rénale) : nausées, vomissements, fièvre, enflure des extrémités, fatigue, soif, peau sèche, irritabilité, urine foncée, augmentation ou diminution du débit urinaire, présence de sang dans l'urine, éruption cutanée, gain de poids (causé par la rétention d'eau), perte d'appétit, changements de l'état mental (sommolence, confusion, coma)		✓	
Problèmes hépatique (y compris hépatite, insuffisance hépatique, cholestase) : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la région supérieure droite du ventre, nausées ou		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle			
Problèmes pulmonaires, asthme : essoufflement accru, respiration sifflante, difficulté à respirer, toux et serrement à la poitrine, rythme cardiaque irrégulier			✓
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou serrement douloureux entre les omoplates ou à la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen; essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation ébrieuse, peau moite et froide, transpiration, indigestion, anxiété, sensation d'évanouissement et possibilité de rythme cardiaque irrégulier			✓
Accidents vasculaires cérébraux (saignement ou caillot de sang dans le cerveau) : engourdissement, faiblesse ou fourmillement soudain du visage, du bras ou de la jambe, en particulier d'un côté du corps, maux de tête soudains, vision trouble, difficulté à avaler ou à parler, léthargie, étourdissements, évanouissement, vomissements, difficulté à comprendre ou difficulté à marcher et perte d'équilibre			✓
Acouphènes (problèmes auditifs) : notamment tintement, bourdonnement, claquement ou		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
sifflement dans les oreilles, perte d'audition			
Vertige (sensation de tournoiement intense, étourdissements, sensation ébrieuse)		✓	
RARE			
Réactions cutanées graves : fièvre, éruptions cutanées graves, enflure des glandes lymphatiques, symptômes pseudogrippaux, ampoules et peau qui pèle pouvant commencer à l'intérieur et autour de la bouche, du nez, des yeux et des parties génitales et se propager à d'autres parties du corps, enflure du visage et/ou des jambes, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou malaise à la poitrine, sensation de soif, miction (action d'uriner) moins fréquente, moins d'urine ou urine foncée			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé :

- en consultant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir de l'information sur la façon de déclarer les effets indésirables en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Conservation :

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). À l'abri de l'humidité. Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Ne gardez PAS les médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin. Retournés Les médicaments périmés ou inutilisés à votre pharmacien.

Si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements sur ETODOLAC :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/products/ca/fr>), ou en appelant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière Révision : 21 septembre 2022.