

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **MYLAN-ETI-CAL[®] CAREPAC[®]**

Comprimés d'etidronate disodique, USP

Comprimés de 400 mg

et

Comprimés de carbonate de calcium, USP

1,250 mg de carbonate de calcium par comprimé
500 mg de calcium élémentaire

Régulateur du métabolisme osseux

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, Ontario
M8Z 2S6

Date de révision : Le 3 septembre 2013

N° de contrôle de la présentation: 165445

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE.....	13
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	32

Pr **MYLAN-ETI-CAL CAREPAC**

Comprimés d'etidronate disodique, USP
Comprimés de 400 mg

et

Comprimés de carbonate de calcium, USP
1,250 mg de carbonate de calcium par comprimé
500 mg de calcium élémentaire

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés de 400 mg d'etidronate disodique et comprimés de 1250 mg de carbonate de calcium (500 mg de calcium élémentaire)	Ingrédients non médicinaux : Chaque comprimé d'etidronate disodique contient : stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon (maïs), et amidon pré-gélatinisé (Starch 1500). Chaque comprimé de carbonate de calcium contient : cire de carnauba, cellulose, crospovidone, cellulose d'hydroxypropylméthyle, stéarate de magnésium, maltodextrine, huile minérale, polyéthylène glycol, acide stéarique

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Mylan-Eti-Cal Carepac (comprimés d'etidronate disodique et comprimés de carbonate de calcium) est indiqué pour :

- le traitement de l'ostéoporose postménopausique installée
- la prévention de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées à risque de développer l'ostéoporose
- la prévention de l'ostéoporose attribuable aux corticostéroïdes

Traitement de l'ostéoporose postménopausique

L'ostéoporose postménopausique est diagnostiquée par l'entremise de techniques de mesures objectives, telles que la densitométrie osseuse ou ostéodensitométrie (une densité minérale osseuse avec un écart-type de plus de 2,67 sous la moyenne pour un jeune adulte) ou par

évaluation radiographique de l'épine dorsale (≥ 2 fractures vertébrales) chez les femmes postménopausées depuis au moins 8 ans. L'évaluation des fractures vertébrales est basée sur une réduction minimale de 25 % de la taille des corps vertébraux (antérieur, postérieur ou central) sur des radiographies latérales de l'épine dorsale.

Prévention de l'ostéoporose postménopausique

Les facteurs de risque communément associés avec le développement de l'ostéoporose postménopausique incluent la ménopause précoce; une masse osseuse modérément faible; une taille mince; les races caucasienne (blanche) ou asiatique; et les antécédents familiaux d'ostéoporose. La présence de tels facteurs de risque peut s'avérer importante lorsqu'on envisage entreprendre une thérapie avec Mylan-Eti-Cal Carepac dans le but de prévenir l'ostéoporose.

Chez une minorité de patients, les mesures de densité minérale osseuse de la colonne lombaire sont faussement majorées dues à la présence de calcification vasculaire, d'ostéophytes, de scoliose ou de sclérose des facettes vertébrales lombaires. Il est possible que de telles anomalies n'affectent que certaines vertèbres. Si tel est le cas, une évaluation densitométrique appropriée de la vertèbre non affectée peut être effectuée, sinon on peut se fier au critère radiographique (une réduction minimale de 25 % de la taille des corps vertébraux) pour évaluer le besoin de traiter.

Pédiatrie

Mylan-Eti-Cal Carepac n'est pas conçu pour être administré aux enfants. L'innocuité et l'efficacité de Mylan-Eti-Cal Carepac n'ont pas été établies chez les enfants.

Restrictions d'emploi importantes

La durée optimale du traitement n'a pas été établie. Il faut réévaluer périodiquement la nécessité du traitement continu (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CONTRE-INDICATIONS

La thérapie Mylan-Eti-Cal Carepac est contre-indiquée pour :

- Les patients avec une hypersensibilité connue à l'édidonate disodique ou à tout autre ingrédient dans la préparation ou composante du contenant. Pour une liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie de produit.
- Les patients avec une ostéomalacie cliniquement patente; un traitement approprié pour résoudre l'ostéomalacie doit être initié avant de prescrire la thérapie Mylan-Eti-Cal Carepac.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

La thérapie cyclique Mylan-Eti-Cal Carepac (comprimés d'édidonate disodique et comprimés de carbonate de calcium) ne devrait pas être envisagée pour des populations de patients autres que celles décrites sous INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.

Les patients qui suivent la thérapie cyclique Mylan-Eti-Cal Carepac doivent être soumis à un suivi clinique régulier.

La thérapie Mylan-Eti-Cal Carepac fournit un cycle intermittent de 400 mg d'etidronate disodique par jour pendant 14 jours, suivi de calcium élémentaire pendant 76 jours pour renforcer la formation osseuse; ce régime posologique offre une fenêtre thérapeutique acceptable. Le surdosage d'etidronate disodique peut provoquer des anomalies squelettiques/osseuses ou causer une néphrose (voir **SURDOSAGE**). Avant de commencer la thérapie, les besoins en calcium du patient doivent être ajustés. On recommande que les patients correctement sélectionnés reçoivent au moins 1500 mg de calcium par jour toutes sources (2) confondues, ainsi qu'un apport quotidien en vitamine D d'au moins 400 I.U. La thérapie Mylan-Eti-Cal Carepac dans sa partie comprimé de carbonate de calcium, procure 500 mg de calcium élémentaire par jour.

Si les patients souffrant d'insuffisance rénale ou avec des antécédents de pierres aux reins sont placés sous traitement par Mylan-Eti-Cal Carepac, leur calcium sérique et urique et tout autre paramètre pertinent devraient être contrôlés sur une base régulière afin d'éviter l'hypercalcémie ou l'hypercalciurie.

En pharmacovigilance, on rapporte de l'ostéonécrose de la mâchoire chez des patients traités avec des bisphosphonates. La plupart des rapports sont survenus à la suite de procédures dentaires, telles que des extractions de dents, et impliquaient des patients cancéreux traités par bisphosphonates intraveineuses, mais certains sont survenus chez des patients recevant un traitement oral pour l'ostéoporose postménopausique et d'autres diagnostics. Plusieurs présentaient des signes d'infection locale, y compris l'ostéomyélite. Un examen dentaire accompagné d'hygiène dentaire appropriée devrait être envisagé avant le traitement par bisphosphonates chez les patients avec facteurs de risque concomitants (ex. cancer, immunosuppression, radiothérapie de la tête et du cou, ou piètre hygiène dentaire). Pendant le traitement, ces patients devraient éviter les traitements dentaires invasifs, si possible. En ce qui concerne les patients qui doivent subir des procédures dentaires, il n'existe aucune donnée suggérant si la discontinuation du traitement aux bisphosphonates avant la procédure réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le jugement clinique, selon l'évaluation du risque individuelle, devrait guider la gestion des patients subissant des procédures dentaires.

Fractures sous-trochantériennes et diaphysaires atypiques

Des fractures atypiques du corps du fémur dites « à faible énergie » ou attribuables à un traumatisme léger ont été signalées chez les patients traités par des bisphosphonates. Ces fractures peuvent se produire n'importe où dans le corps du fémur, juste au-dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la saillie sus-condylienne; elles ont une orientation transversale ou oblique courte, sans signes probants de comminution osseuse.

Les fractures fémorales atypiques surviennent le plus souvent après un léger traumatisme ou en l'absence de traumatisme dans la région atteinte. Elles peuvent se produire de façon bilatérale. De nombreux patients signalent des douleurs prodromiques dans la région atteinte, qui se manifestent

habituellement sous forme d'une douleur sourde et permanente au niveau de la cuisse quelques semaines ou quelques mois avant la fracture complète. Il a également été signalé que ces fractures guérissaient mal.

Il faut soupçonner, chez tout patient ayant déjà reçu un traitement par un bisphosphonate qui se présente avec des douleurs à la cuisse ou à l'aîne, la présence d'une fracture atypique et évaluer l'état de ces patients afin d'écartier la possibilité d'une fracture fémorale incomplète. Les patients présentant une fracture fémorale atypique doivent également subir une évaluation pour déceler les signes et symptômes de fracture du membre controlatéral. L'arrêt du traitement par les bisphosphonates doit être envisagé en attendant les résultats d'une évaluation des risques et des bienfaits. Ces fractures surviennent également chez les patients atteints d'ostéoporose qui n'ont pas été traités par des bisphosphonates, et chez qui le lien de cause à effet n'a pas été établi. Toutefois, le rôle des bisphosphonates ne doit pas être écarté.

Gastro-intestinal

Les patients avec un diagnostic d'achlorhydrie devraient prendre leurs comprimés de carbonate de calcium avec des aliments pour augmenter l'absorption du calcium.

Les patients souffrant de maladies diarrhéiques significatives peuvent ressentir une fréquence accrue des selles et de la diarrhée, surtout à plus forte dose.

Ophthalmologique

Des cas de troubles oculaires, y compris conjonctivite, uvéite, épisclérite, iritis et sclérite, ont été rapportés avec l'emploi de bisphosphonates. Des rapports publiés font état de conjonctivites avec l'etidronate. Les patients présentant des troubles oculaires, autres qu'une conjonctivite sans complications, devraient être référés à un ophtalmologiste pour évaluation. Il est possible qu'il faille interrompre le traitement si on observe des symptômes d'inflammation oculaire.

Rénal

Il n'y a aucune expérience pouvant spécifiquement guider l'utilisation de la thérapie Mylan-Eti-Cal Carepac chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou avec des antécédents de formation de calculs rénaux. L'etidronate disodique n'est pas métabolisé et est excrété intact par le rein. Chez environ 10% des patients lors d'essais cliniques avec perfusion intraveineuse d'etidronate disodique pour l'hypercalcémie d'une malignité, des anomalies occasionnelles, de légères à modérées, ont été observées au niveau de la fonction rénale (augmentations de >44 mol/L de la créatinine sérique) soit pendant ou immédiatement après le traitement.

Populations particulières

Femmes enceintes

Mylan-Eti-Cal Carepac n'est pas conçu pour être administré aux femmes enceintes. Lors d'études de toxicité tératologiques et développementales menées chez des rats et des lapins traités par doses orales atteignant jusqu'à 100 mg/kg (12 fois la dose humaine), aucun effet indésirable ou tératogène n'a été observé chez les petits. On a démontré que l'etidronate disodique pouvait causer des anomalies squelettiques chez les rats lorsqu'il était administré aux mères à la mi-grossesse à des doses orales de 300 mg/kg (35 fois la dose humaine); on croit

que ces effets sont le résultat des effets pharmacologiques du médicament sur les os. D'autres effets (y compris une diminution des naissances vivantes) ont été observés à des doses provoquant une toxicité significative chez la génération parente et équivalant de 60 à 125 fois la dose humaine. **L'innocuité absolue de Mylan-Eti-Cal Carepac pendant la grossesse n'a pas été établie adéquatement dans les études sur les animaux.** Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes.

Femmes qui allaitent

Mylan-Eti-Cal Carepac n'est pas conçu pour être administré pendant la lactation. On ne sait pas si l'etidronate est excrété dans le lait maternel humain; il est excrété dans le lait des rattes. Puisque plusieurs médicaments sont excrétés dans le lait humain et compte tenu le potentiel d'effet indésirable sur le squelette des nourrissons, une décision s'impose; soit on discontinue l'allaitement, soit on discontinue le médicament, en tenant bien compte de l'importance du médicament pour la mère.

Surveillance et essais de laboratoire

Si les patients souffrant d'insuffisance rénale ou avec des antécédents de calculs rénaux sont placés sous traitement avec Mylan-Eti-Cal Carepac, leur calcium sérique et urique et tout autre paramètre pertinent devraient être contrôlés sur une base régulière afin d'éviter l'hypercalcémie ou l'hypercalciurie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables au médicament qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés 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 au médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'innocuité de la thérapie d'etidronate disodique et du carbonate de calcium a été évaluée chez des femmes postménopausées ostéoporotiques inscrites en essai clinique. Les trois essais pivots étaient aléatoires, parallèles, double aveugle et contrôlés par placebo; deux d'entre eux étaient des essais multicentriques menés aux États-Unis. Les effets indésirables s'étant le plus souvent manifestés au cours des 2 premières années des essais des E-U sont listés dans le tableau suivant. En général, les effets indésirables chez les patients ayant reçu l'etidronate étaient comparables à ceux ressentis par les patients sur placebo.

**Effets indésirables signalés au moins 1 fois
par ≥10% des patients dans un ou l'autre des groupes de traitement
Essais E-U contrôlés par placebo : 2 premières années**

Effet indésirable	Étidronate disodique & carbonate de calcium n= 105* (%)	Placebo n= 105# (%)
Diarrhée	37,1	30,5
Nausée	18,1	14,3
Flatulence	17,1	15,2
Étourdissement	16,2	11,4
Constipation	13,3	14,3
Mal de tête	13,3	10,5
Dyspepsie	12,4	10,5
Vomissements	10,5	10,5
Douleur abdominale	9,5	10,5
Rash	8,6	12,4

* Le nombre de patients qui ont reçu le traitement Placebo/Étidronate.

Le nombre de patients qui ont reçu le traitement Placebo/Placebo.

Lors des essais cliniques pour l'ostéoporose, les effets indésirables les plus fréquents étaient la diarrhée et la nausée.

Les réactions s'étant manifestées moins fréquemment incluent flatulence, dyspepsie, douleur abdominale, constipation et vomissements. L'incidence de ces événements était comparable à celle du placebo. De plus, quatre événements, mal de tête, gastrite, crampes dans les jambes et arthralgie, sont survenus selon une incidence significativement plus élevée chez les patients ayant reçu la thérapie cyclique d'étidronate disodique et de carbonate de calcium que chez ceux ayant reçu le placebo. Toutes les épisodes de crampes dans les jambes étaient de nature passagère, la plupart sont survenues la nuit et la plupart n'ont exigé aucun traitement. Tous les patients souffrant d'arthralgie ont également rapporté de l'inconfort ou de la douleur au niveau des articulations, généralement de faible intensité et reliés à de l'ostéoarthrite sous-jacente.

Le nombre de décès et de retraits des suites d'effets indésirables étaient similaires dans les groupes étidronate disodique/carbonate de calcium et placebo.

Dans d'autres études cliniques avec l'étidronate disodique et le carbonate de calcium pour la prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes et la prévention de l'ostéoporose provoquée par les corticostéroïdes chez les femmes et les hommes, les profils d'effets indésirables étaient comparables au placebo avec aucune différence cliniquement pertinente par rapport aux études antérieures portant sur le traitement de l'ostéoporose postménopausique.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après la mise en marché

D'autres effets indésirables signalés lors d'études menées après la mise en marché et portant sur diverses indications sont présumés possiblement reliés à l'étidronate disodique et incluent les suivants : alopecie; arthropathies, incluant arthralgie et arthrite; fracture des os; œsophagite;

glossite; réactions d'hypersensibilité, incluant œdème de Quincke, éruptions cutanées (telles que éruption folliculaire, éruption maculeuse, éruption cutanée (telle que éruption folliculaire, éruption maculeuse , éruption maculopapulaire), prurit, syndrome de Stevens Johnson, et urticaire; ostéomalacie; événements neuropsychiatriques, incluant amnésie, confusion, dépression, et hallucination; paresthésies; brûlure de la langue (glossodynie); érythème multiforme; et exacerbation de l'asthme.

Chez des patients recevant de l'etidronate disodique, il y a eu de rares manifestations de leucopénie, agranulocytose, et pancytopénie. Il y a également eu de très rares cas de leucémie rapportés avec l'utilisation de l'etidronate (1/100,000) en pharmacovigilance continue depuis 1978 englobant approximativement 1,5 millions d'années-patient de traitement. Aucune relation de cause à effet n'a été établie ni avec le traitement, ni avec la pathologie sous-jacente du patient.

Un nombre de cas d'ostéonécrose (principalement de la mâchoire) a été rapporté chez des patients traités avec des bisphosphonates. L'ostéonécrose compte d'autres facteurs de risques multiples bien documentés. Il est impossible de déterminer si ces événements sont reliés aux bisphosphonates, aux médicaments concomitants ou autres thérapies (ex. chimiothérapie, radiothérapie, corticostéroïdes), à la maladie sous-jacente du patient ou à d'autres facteurs de risque d'états comorbides (ex. anémie, infection, pathologie orale préexistante). Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités.

L'exacerbation d'une maladie ulcéreuse gastroduodénale existante résultant en complications a été rapportée chez quelques patients.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Un petit nombre de patients participant aux essais cliniques ont reçu soit des diurétiques de thiazide ou de l'estrogène intravaginal pendant le régime thérapeutique. L'utilisation concomitante de l'un ou l'autre de ces agents n'a pas interféré avec les effets positifs de la thérapie d'etidronate disodique et de carbonate de calcium sur les os.

L'utilisation concurrente de l'etidronate disodique avec la warfarine a été associée avec des rapports isolés de patients chez qui se sont manifestées des augmentations des temps de prothrombine. La majorité de ces rapports relataient des élévations variables des temps de prothrombine sans séquelles cliniques significatives. Même si la pertinence de ces rapports et tout mécanisme de coagulation demeure inexplicé, les patients sur warfarine devraient surveiller plus étroitement leurs temps de prothrombine.

Le carbonate de calcium peut interférer avec l'absorption de tétracycline prise en concomitance.

Interactions médicament-aliment

Les aliments dans l'estomac ou dans les portions supérieures de l'intestin grêle, surtout les matières à forte teneur en calcium telles que le lait, peuvent réduire l'absorption de l'etidronate disodique. Les vitamines avec suppléments minéraux tels que le fer, les suppléments de calcium,

les laxatifs contenant du magnésium ou des antiacides contenant du calcium ou de l'aluminium ne devraient pas être pris dans les 2 heures suivant ou précédant la posologie d'etidronate disodique, puisque ceux-ci peuvent également réduire l'absorption d'etidronate disodique et pourraient faire échouer le traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Interactions médicament-herbes médicinales

Les interactions avec les herbes n'ont pas été établies.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Dépendamment du temps écoulé depuis la dernière dose d'etidronate, la thérapie d'etidronate disodique peut empêcher les agents diagnostiques d'imagerie osseuse (ex. méthylène-diphosphonate (MDP) marqué au technétium 99m) utilisés en scintigraphie osseuse, d'adhérer aux os et ainsi affecter l'interprétation des résultats d'imagerie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Avant de commencer la thérapie, les besoins en calcium du patient devraient être ajustés. On recommande que les patients correctement sélectionnés reçoivent au moins 1500 mg de calcium par jour de toutes sources (2) confondues, ainsi qu'un apport quotidien en vitamine D d'au moins 400 I.U. La thérapie Mylan-Eti-Cal Carepac fournit 500 mg de calcium élémentaire par jour.
- Le patient devrait s'en tenir au régime posologique prescrit. La réponse à la thérapie prend quelque temps à se faire ressentir et se poursuit avec le temps.
- Les risques de fracture des patients peuvent également être réduits si, suite aux conseils des professionnels en soins de santé, ils consomment suffisamment de calcium alimentaire, font suffisamment d'exercices d'appui, et utilisent les bonnes techniques pour soulever les objets et éviter les chutes.
- Chaque comprimé d'etidronate disodique devrait être pris sur un estomac vide en une seule dose orale. Le comprimé de carbonate de calcium peut être pris avec des aliments, ce qui est même recommandé si le patient souffre d'achlorhydrie.
- Un dépliant de renseignements, spécifiquement conçu pour le patient et utilisant des termes simples et des illustrations, est fourni au patient à chaque renouvellement de son ordonnance. Le dépliant contient des renseignements sur l'ostéoporose et l'emploi approprié du traitement Mylan-EtiCal Carepac. Une copie de ce dépliant est annexée à cette monographie.

La durée optimale du traitement de l'ostéoporose par des bisphosphonates n'a pas été établie. La nécessité d'un traitement continu doit être réévaluée périodiquement chez chaque patient en fonction des bienfaits et des risques potentiels de **Mylan-Eti-Cal Carepac**.

Posologie recommandée et modification posologique

La thérapie Mylan-Eti-Cal Carepac (comprimés d'etidronate disodique et comprimés de carbonate de calcium) constitue un régime posologique cyclique administré en cycles de 90 jours. Chaque trousse de soin contient 14 comprimés blancs de 400 mg d'etidronate disodique à prendre une fois par jour pendant 14 jours, suivis de 76 comprimés gris à grisâtre de carbonate de calcium à prendre une fois par jour pour les prochains 76 jours. Les patients devraient assurer le maintien d'un apport nutritionnel adéquat, incluant le calcium et la vitamine D. Les données provenant d'études cliniques contrôlées par placebo portant sur le traitement de l'ostéoporose postménopausique démontrent une augmentation significative de la masse osseuse de 4-5% ($p < 0.05\%$) survenant pendant jusqu'à 12 cycles (3 ans) chez des patients traités avec l'etidronate disodique et le carbonate de calcium par rapport aux patients recevant uniquement des suppléments de calcium. L'innocuité et la tolérance, avec maintien des gains en masse osseuse vertébrale, ont été établies pour 20 cycles (5 ans) de thérapie. Des données limitées pour 7 ans de thérapie soutiennent le maintien des bienfaits en masse osseuse avec une qualité d'os normal prouvée par biopsie (aucun signe d'ostéomalacie généralisé).

La portion « comprimé d'etidronate disodique » de la thérapie Mylan-Eti-Cal Carepac devrait être administrée sur un estomac vide, à raison d'un comprimé par jour avec un grand verre d'eau. Afin de faciliter l'observance thérapeutique, on recommande que les patients prennent leur comprimé au coucher, au moins 2 heures avant ou après avoir mangé. Afin de maximiser l'absorption de l'etidronate disodique, les patients ne devraient pas prendre les substances suivantes en dedans de 2 heures de la prise de la dose :

- Aliments, particulièrement ceux riches en calcium, comme le lait et les produits laitiers.
- Antiacides.
- Vitamines avec des suppléments minéraux tels que le fer.
- Suppléments de calcium.
- Laxatifs contenant du magnésium.

La portion « comprimé de carbonate de calcium » de la thérapie Mylan-Eti-Cal Carepac peut être administrée avec des aliments, ce qui est même recommandé pour les patients avec un diagnostic d'achlorhydrie.

Dans les études cliniques portant sur la thérapie d'etidronate disodique et de carbonate de calcium, on a démontré que la phosphatase alcaline sérique diminuait de 15-20% pendant les 2 premiers cycles et demeurait à ce nouveau niveau avec la thérapie continue.

L'effet du traitement devrait être évalué en surveillant les changements de la masse osseuse. Si ce contrôle est effectué, on devrait alors envisager de discontinuer la thérapie si la masse osseuse ne s'est pas stabilisée ou n'a pas augmenté après 4 cycles (1 an) de thérapie. Les patients qui atteignent une réponse adéquate au traitement, mais interrompent le traitement pour d'autres raisons, devraient être suivis périodiquement.

Dose oubliée

Les patients devraient être avisés que s'ils oublient de prendre une dose de Mylan-Eti-Cal Carepac, ils n'ont qu'à prendre 1 comprimé comme d'habitude pour leur prochaine dose. Les patients ne doivent pas doubler la prochaine dose ni prendre 2 comprimés le même jour.

SURDOSAGE

L'expérience clinique en surdosage aiguë d'etidronate disodique est extrêmement limitée. Des diminutions en calcium sérique peuvent être attendues chez certains patients à la suite de surdosage substantiel. Des signes et symptômes d'hypocalcémie peuvent aussi se manifester chez certains de ces patients. Certains patients peuvent être aux prises avec des vomissements. Une femme de 18 ans ayant ingéré une dose unique estimée à 4000-6000 mg (67-100 mg/kg) d'etidronate disodique est devenue légèrement hypokaliémique (7,52 mg/dL) et a ressenti une paresthésie des doigts. L'hypocalcémie s'est résorbée 6 heures après un lavage et un traitement intraveineux de gluconate de calcium. Une femme de 92 ans ayant accidentellement reçu 1600 mg d'etidronate disodique par jour pendant 3,5 jours a été victime de diarrhée marquée et a dû être traitée pour un déséquilibre électrolyte. L'etidronate disodique administré par voie orale peut causer des anomalies hématologiques chez certains patients (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Le lavage gastrique peut éliminer le médicament non absorbé. Les procédures d'usage pour le traitement de l'hypocalcémie, y compris l'administration intraveineuse de Ca^{++} , devraient normalement rétablir les quantités physiologiques de calcium ionisé et soulager les signes et symptômes d'hypocalcémie. Un tel traitement s'est avéré efficace.

Vu son absorption intestinale limitée, le surdosage avec le carbonate de calcium est peu probable. Si une légère hypercalcémie devait se manifester, les signes et symptômes pourraient inclure polydipsie, polyurie, nausée, vomissements, constipation, douleur abdominale, faiblesse musculaire et confusion.

Le traitement de l'hypercalcémie comprend la cessation de tout calcium et vitamine D. Les mesures d'appoint incluent la réhydratation avec ou sans diurétiques de l'anse.

On rapporte que le traitement quotidien d'etidronate continu et à long terme à des doses de 10-20 mg/kg/jour pendant plus de 6 mois (surdosage chronique) a provoqué un syndrome néphrotique ainsi que des fractures.

Pour gérer un surdosage soupçonné de médicament, communiquer immédiatement avec le Centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.

La thérapie Mylan-Eti-Cal Carepac (etidronate disodique et carbonate de calcium) est un traitement non-hormonal constitué d'etidronate disodique administré sur 14 jours, suivi de carbonate de calcium administré pour les prochains 76 jours.

Étidronate disodique : L'étidronate disodique est un bisphosphonate (diphosphonate) qui inhibe la résorption des os, principalement par l'effet du médicament sur les ostéoclastes. L'étidronate disodique doit ses effets hautement sélectifs sur les os à sa capacité d'absorber l'hydroxyapatite sur la surface des os.

Deux mécanismes d'action contribuent à l'accroissement de la masse osseuse et au maintien de l'intégrité trabéculaire :

- l'étidronate réduit significativement la fréquence d'activation des nouveaux cycles de remodelage osseux, et
- l'étidronate réduit significativement la profondeur de la cavité de résorption sans réduire la capacité des ostéoblastes à remplir les cavités de cellules osseuses normales.

On a démontré que la thérapie réduit la fréquence d'activation d'environ 50%. Lors d'essais cliniques, la réduction du renouvellement des cellules osseuses était accompagnée d'une diminution significative du phosphate alcalin sérique après deux à quatre cycles de traitement. On a également observé des tendances à la baisse des ratios hydroxyproline urinaire/créatinine. Ces changements demeuraient à l'intérieur des limites normales en laboratoire et n'étaient pas progressifs.

L'étidronate disodique n'est pas métabolisé. La quantité de médicament absorbé suite à l'administration orale d'une dose est d'environ 3,5 %. En l'espace de 24 heures, approximativement la moitié de la dose absorbée est excrétée par l'urine; la balance est distribuée vers les compartiments osseux, d'où elle est lentement éliminée. Chez les humains, le temps de résidence sur les os peut varier selon certains facteurs, tels l'état métabolique spécifique et le type d'os. La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) de l'étidronate disodique se situe entre 1-6 heures; cependant, la demi-vie du médicament sur l'os dépasse les 90 jours. Le médicament non absorbé est excrété, intact, dans les selles.

L'étidronate n'affecte pas les concentrations sériques des hormones parathyroïdiennes ou du calcium de façon négative. Chez les patients ostéoporotiques, on a observé, à l'occasion, une hyperphosphatémie passagère, apparemment due à une augmentation de réabsorption tubulaire rénale de phosphate provoquée par l'étidronate. Aucun effet indésirable ou observation clinique n'a été associé à l'hyperphosphatémie.

Carbonate de calcium : L'absorption de calcium survient principalement dans les segments plus proximaux de l'intestin grêle. Environ 30 % de la dose ingérée est absorbée, quoique l'absorption peut être augmentée par des facteurs tels que la consommation de vitamine D ou d'un métabolite de la vitamine D. L'excrétion de calcium dans l'urine est le résultat net de la quantité filtrée et la quantité réabsorbée. Le calcium non absorbé est excrété dans les selles.

Le concept du régime posologique d'étidronate disodique et de carbonate de calcium est destiné à réduire l'activité de résorption des ostéoclastes, tout en permettant à la formation osseuse de poursuivre son cours normale pendant le reste du cycle de remodelage. Ainsi, une période de 14 jours d'étidronate quotidien est suivie de 76 jours d'apport en calcium.

Figure 1 : Reconstruction de cycles de remodelage en début d'étude et après 60 semaines

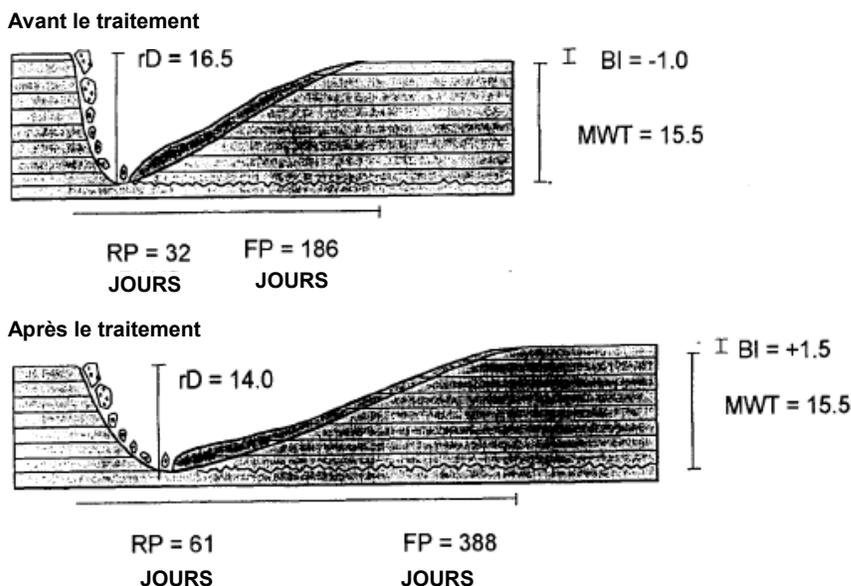


Figure 1 : Reconstitutions de cycles de remodelage pour patients après 60 semaines de calcium (haut) ou d'etidronate cyclique (bas). Les patients ont subi une biopsie en début d'étude et après 60 semaines d'étude et leurs spécimens de biopsie ont été assujettis à l'analyse selon la méthode d'Eriksen (1). RP-période de résorption; FP- période de formation; rD-profondeur de résorption finale; MWT-épaisseur moyenne des parois; BI-équilibre des unités de remodelage osseux.

La Figure 1 démontre la reconstruction du cycle de remodelage chez les patients après 60 semaines de calcium seul ou the thérapie cyclique d'etidronate. Plusieurs aspects sont évidents dans le groupe traité avec etidronate et reliés à une diminution du taux de renouvellement des cellules osseuses et de la profondeur de la résorption pendant le remodelage osseux.

Premièrement, le cycle complet du remodelage est prolongé, résultant en taux ralenti de résorption et de formation, entraînant ensuite un plus petit nombre de sites de remodelage squelettique en général. Ceci produit une augmentation de la masse osseuse squelettique dans son ensemble puisque les espaces de remodelage sont remplis et contribue largement à l'augmentation cliniquement pertinente de la masse osseuse et la protection contre les fractures observées.

Deuxièmement, il y a diminution du nombre d'événements de résorption continue du squelette à tout moment donné. Avec une diminution du nombre des cavités de résorption, la réduction du risque de perforation trabéculaire ou de génération de « dénivellations par le stress » est accomplie; renforçant l'os dans son ensemble bien au-delà de l'augmentation en masse osseuse, comme telle.

Finalement, il y a réduction de la profondeur de résorption (profondeur de résorption, rD) chez les patients traités avec etidronate avec maintien d'une quantité normale de nouvelle formation (épaisseur moyenne des parois, MWT). Par conséquent, l'équilibre entre la résorption et la formation se déplace du négatif (-1 micron) au positif (+ 1,5 micron) afin qu'il n'y ait plus de

perte d'os avec chaque événement de remodelage. Cette conclusion renverse efficacement l'équilibre osseux négatif qui survient avec la ménopause et qui fait partie de la pathogène de l'ostéoporose postménopausique.

Dans l'ensemble, ces observations expliquent largement les résultats cliniques de la thérapie cyclique d'etidronate à travers une modulation salutaire du processus de renouvellement de cellules osseuses.

Cependant, il est à noter que dans l'analyse de ces et d'autres données, il est devenu apparent que la durée des processus de résorption et de formation chez ces patients est généralement plus longue que les phases etidronate et calcium de la thérapie cyclique d'etidronate disodique et de carbonate de calcium. Toujours en référence avec la Figure 1, la période de résorption durait 32 jours dans le groupe témoin au calcium, et la formation prenait 186 jours, les deux périodes étant plus longues que les 14 et 76 jours utilisées, respectivement, pour l'administration de l'etidronate et du calcium. Il est donc évident que l'utilisation intermittente de ce modulateur du métabolisme osseux n'exige pas la concordance exacte avec les cycles de remodelage individuels pour produire les augmentations observées en masse osseuse et le maintien de la qualité osseuse.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Température :

Mylan-Eti-Cal Carepac devrait être gardé à température ambiante contrôlée (15°C à 30°C), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

La thérapie Mylan-Eti-Cal Carepac (comprimés d'etidronate disodique et comprimés de carbonate de calcium) sur 90 jours est offerte dans un système de distribution par dose unitaire qui inclut les instructions pour le patient, un rappel de renouvellement d'ordonnance et les comprimés pour la thérapie en 5 plaquettes alvéolées. La première plaquette alvéolée contient une provision de 14 jours de comprimés de 400 mg d'etidronate disodique, blancs, en forme de capsule, avec « ED 400 » d'un côté et « G » de l'autre côté. Les quatre cartes alvéolées restants contiennent de 76 jours, c'est-à-dire, 76 comprimés de carbonate de calcium bleus, enrobés, en forme de capsule portant l'inscription « C500 » sur un côté. Chaque comprimé enrobé bleu renferme : 1250 mg de carbonate de calcium provenant de coquilles d'huitres et fournissant 500 mg (25mEq) de calcium élémentaire. L'emballage du Mylan-Eti-Cal Carepac est conçu de manière à offrir d'importants bienfaits aux patients. Le blister de comprimés conditionnés séparément et les instructions pour le patient facilitent l'observance thérapeutique de ce régime posologique cyclique. Remettre seulement dans son emballage original pour éviter que les patients co-ingèrent le carbonate de calcium et l'etidronate disodique, ce qui nuirait à l'absorption de l'etidronate.

Chaque comprimé d'etidronate disodique contient 400 mg d'etidronate disodique (anhydre) en tant qu'ingrédient actif, ainsi que magnésium stéarate, cellulose microcristalline (Avicel PH 102), amidon (maïs), et amidon pré-gélatinisé (Starch 1500).

Chaque comprimé de carbonate de calcium carbonate contient 1250 mg de carbonate de calcium, équivalant à 500 mg de calcium élémentaire en tant qu'ingrédient actif, ainsi que cire de carnauba, cellulose, crospovidone, cellulose d'hydroxypropylméthyle, stéarate de magnésium, maltodextrine, huile minérale, polyéthylèneglycol et acide stéarique.

L'enrobage contient : cire de carnauba, laque d'aluminium D & C bleu #10, laque d'aluminium AD & C bleu #2, laque d'aluminium AD & C rouge #40, hypromellose, polysorbate 80, dioxyde de titane et triacétine.

Ni l'édidonate disodique, ni le carbonate de calcium ne contiennent de lactose.

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité, randomisée, deux bras, à dose unique, a été menée, à jeun, auprès des hommes volontaires, normaux et en bonne santé dans le but de comparer Mylan-Eti-Cal Carepac (le comprimé d'etidronate disodique) 400 mg et Didrocal[®] (le comprimé d'etidronate disodique) 400 mg. Les données pharmacocinétiques pour les deux formulations sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau 1

Comprimés d'etidronate disodique (2 x 400 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	À l'étude	Référence	Rapport des moyennes géométriques (%) (IC) ^{***}	Intervalle de confiance à 90 % (IC)
	Comprimés Mylan-Eti-Cal Carepac à 400 mg	Didrocal ^{®**} (etidronate disodique) à 400 mg		
ASC _T (ng.h/mL)	3927,74 4418,8 (50,4 %)	3592,91 4254,8 (68,3 %)	109 %	(96,6 - 123,5)
ASC _I (ng.h/mL)	4059,79 4572,8 (50,8 %)	3739,78 4503,4 (67,1 %)	109 %	(95,5 - 123,2)
C _{MAX} (ng/mL)	1144,6650 1323,263 (54,6 %)	1008,7174 1251,537(75,1 %)	114 %	(97,9 - 131,3)
T _{MAX} (h)*	1,659 (63,1 %)	1,681 (50,4 %)	S.o.	S.o.
T _{1/2} (h)*	1,855 (11,3 %)	1,889 (15,4 %)	S.o.	S.o.

* Valeurs exprimées uniquement en tant que moyenne arithmétique (% CV)

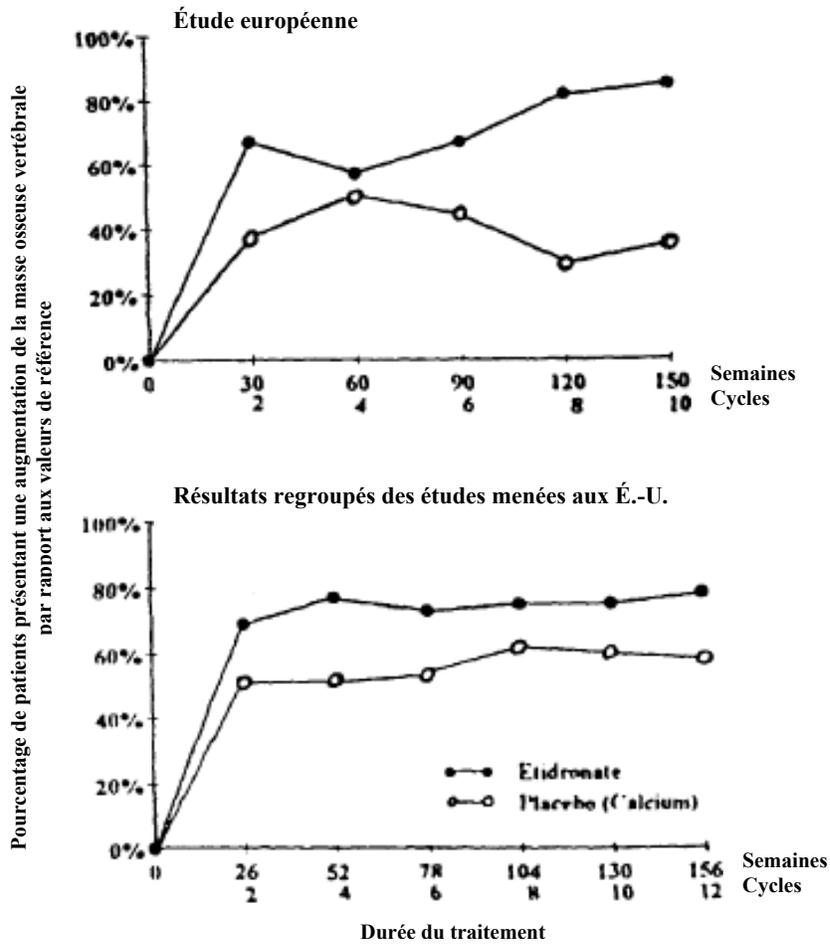
**Comprimés Didrocal[®] à 400 mg fabriqués par Procter & Gamble Pharmaceuticals achetés au Canada.

S.o. – Sans objet

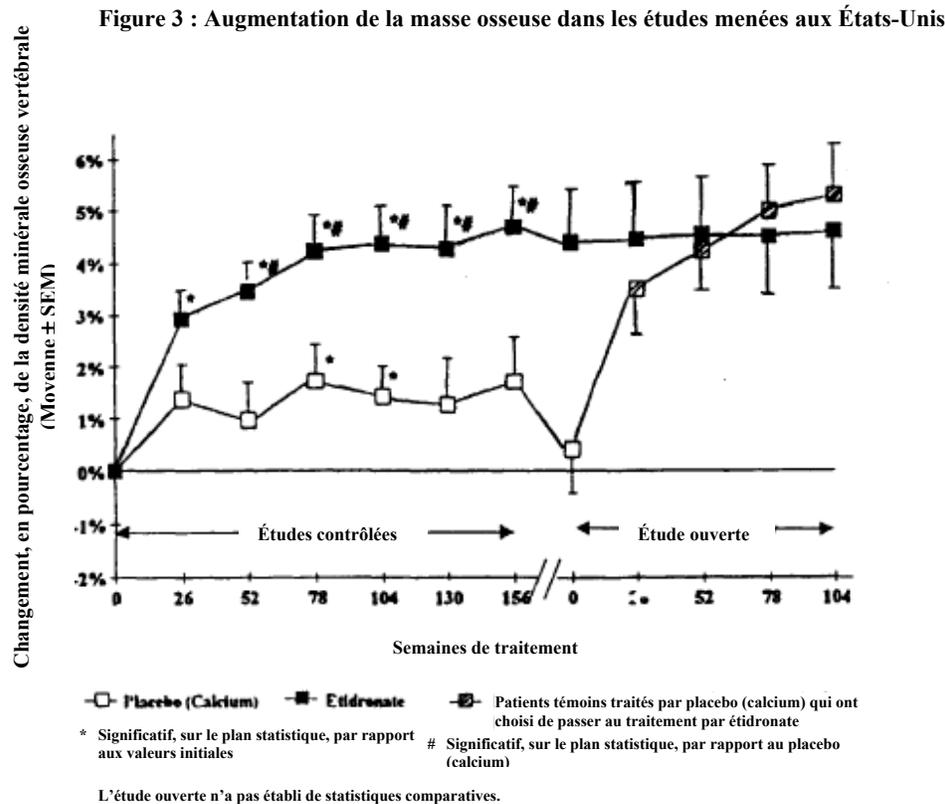
Traitement de l'ostéoporose postménopausique

Lors d'essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de 3 ans, près de 500 patients atteints d'ostéoporose postménopausique établie ont été étudiés. Environ 80% des patients traités avec etidronate disodique et carbonate de calcium ont répondu à la thérapie, tel que défini par des augmentations de la masse osseuse vertébrale. (Figure 2).

Figure 2 : Patients ayant répondu au traitement contre l'ostéoporose



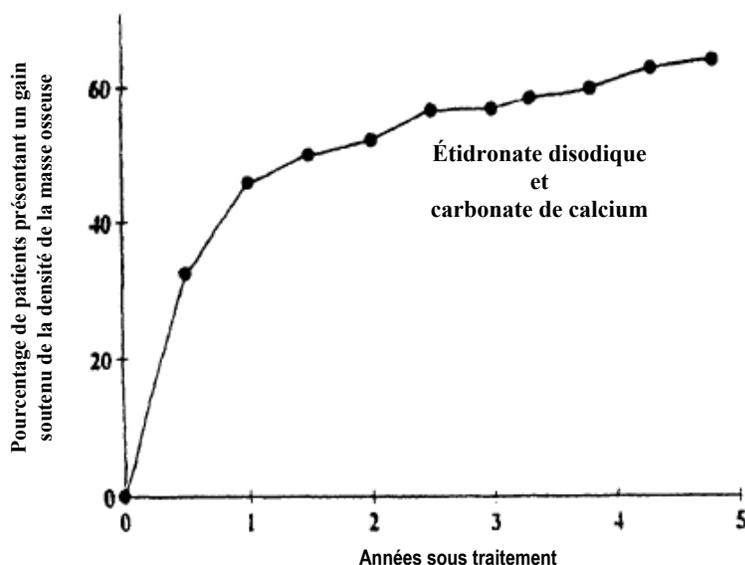
Des augmentations significatives ($p < 0,05$) de la masse osseuse vertébrale chez des patients traités avec la thérapie d'édidonate disodique et de carbonate de calcium ont été atteintes à l'intérieur d'un an (quatre cycles) (7), dans les études américaines (Figure 3).



Après 3 ans de traitement, la moyenne de ces augmentations était de 4-5 % supérieure aux valeurs de référence (8). Les résultats des études européennes étaient semblables (9). Les augmentations étaient soutenues chez les patients qui se sont inscrits dans des études ouvertes du traitement d'édidonate pendant jusqu'à 2 années de plus (10, 11). Dans ces études ouvertes, les patients témoins antérieurs démontraient des augmentations de la masse osseuse vertébrale similaires aux augmentations chez les patients traités par étidronate dans les essais contrôlés par placebo.

La valeur de la thérapie prolongée est démontrée en Figure 4. Malgré le fait qu'on puisse penser d'après les données moyennes de la masse osseuse (Figure 3) que la valeur de la thérapie d'édidonate disodique et de carbonate de calcium s'aplanit après 12 à 18 mois, il est important de considérer les patients individuels et de constater combien parmi eux ont réalisé un gain cliniquement significatif en masse osseuse.

Figure 4 : Gain pertinent, sur le plan clinique, de masse osseuse vertébrale avec la d'etidronate disodique et de carbonate de calcium



De 12 à 18 mois jusqu'à cinq ans de traitement, il y a une augmentation graduelle, mais constante, du nombre de patients avec un gain soutenu en masse osseuse, (défini en tant que gain d'au moins 3 %). Ce gain soutenu en DMO est considéré cliniquement significatif. Des quelques deux tiers des patients qui ont démontré un gain soutenu en DMO à la fin de cinq ans de traitement, 10 à 15 % ont atteint ce niveau de réponse seulement après avoir été en thérapie pendant plus de deux ans.

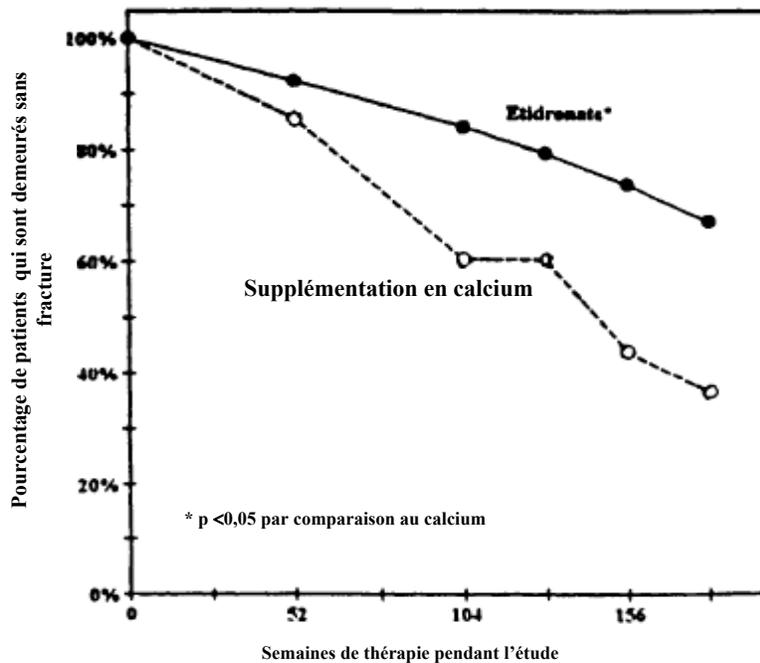
Il n'y a eu aucun changement significatif dans la teneur minérale de l'os du distal ou du radius médian dans aucun des groupes pendant jusqu'à 5 ans de traitement.

Dans les études américaines (E-U), la masse osseuse a également été mesurée à trois endroits dans la hanche : le trochanter, le triangle de Ward et le col du fémur. Un apport supplémentaire en calcium n'arrivait pas à cesser la perte osseuse dans ces sites. Cependant, la thérapie d'etidronate disodique et de carbonate de calcium a réalisé une augmentation de 1 à 4 % de la masse osseuse aux trois endroits dans la hanche (8). Pour le trochanter, ce gain était statistiquement significatif ($p < 0,05$) par rapport au placebo. Ces gains ont été maintenus pendant jusqu'à 5 ans.

Dans une étude sur 3 ans, contrôlée par placebo, (étude européenne) sur des patients atteints d'ostéoporose à un stade avancé, la thérapie d'etidronate disodique et de carbonate de calcium a produit une réduction statistiquement significative de la progression de la difformité vertébrale (-60 % par rapport aux patients recevant seulement un apport complémentaire en calcium). Lors de deux plus grosses études aléatoires, contrôlées, sur 3 ans, menées aux États-Unis chez des patients qui recevaient un apport complémentaire de fond en calcium, ceux qui étaient traités avec la thérapie d'etidronate disodique et de carbonate de calcium démontraient une plus faible incidence et taux de fractures vertébrales que les patients sur placebo, même si ces différences

n'étaient pas statistiquement significatives. Cependant, chez les patients provenant de ces études avec ostéoporose au stade avancé et un risque plus élevé de fracture (*c.-à-d.*, chez ceux avec une masse osseuse vertébrale avec un écart-type de plus de 2,67 sous la moyenne pour une femme de 35 ans et plus de 2 fractures vertébrales) au cours des 3 ans de traitement, la thérapie d'etidronate disodique et de carbonate de calcium a protégé plus de patients contre les fractures vertébrales que l'apport complémentaire en calcium seul (Figure 5).

Figure 5 : Prévention des fractures pendant le traitement
Estimés selon la table de survie – Patients américains à risque plus élevé



Au-delà de 3 ans de traitement, les deux tiers de ceux sur apport complémentaire de calcium avaient subi au moins une fracture, tandis que moins d'un tiers de ceux sur étidronate disodique et carbonate de calcium avaient été victimes de fracture. Cette différence était statistiquement significative.

Prévention de l'ostéoporose postménopausique

Quatre études double aveugle, contrôlées par placebo et d'une durée de 2 ans ont été menées pour étudier les effets de la thérapie d'etidronate disodique et de carbonate de calcium sur la densité minérale osseuse (DMO) vertébrale chez un total de 365 femmes récemment postménopausées (postménopausées depuis 1 – 10 ans). Les différences moyennes en DMO vertébral entre les groupes de traitement et placebo à la fin de deux ans variaient entre 2,5 et 3,9 % en faveur du groupe à l'étude (12, 13, 14, 15).

La prévention de la perte osseuse significative qui survient souvent immédiatement après la période postménopausique est un objectif thérapeutique primaire. Dans une des quatre études menées, les patients étaient stratifiés selon le nombre d'années depuis la ménopause. La

première strate comprenait 43 patientes ménopausées depuis 1-3 ans; 21 dans le groupe sur placebo et 22 dans le groupe d'etidronate disodique et de carbonate de calcium. Au bout de deux ans, le groupe d'etidronate disodique et de carbonate de calcium présentait un gain de la DMO vertébrale de 1,7 % versus une perte de 3,3 % dans le groupe sur placebo, un taux de perte confirmant la présence d'ostéoporose postménopausique progressive. La différence moyenne de 5,0 % en DMO vertébrale entre les groupes était statistiquement significative (p<0,001). Cette différence positive du traitement chez une population à l'étude qui aurait autrement affiché une perte osseuse rapide (>1 % perte/an) est indicative de l'efficacité d'une intervention précoce.

Prévention de l'ostéoporose attribuable aux corticostéroïdes

La thérapie d'etidronate disodique et de carbonate de calcium est également efficace pour la prévention de la perte osseuse due à l'utilisation chronique de fortes doses de corticostéroïdes. Lors de deux études multi-centres, double aveugle, contrôlées par placebo (canadienne et européenne) d'une durée d'un an chez des patients ayant récemment initié une thérapie à fortes doses de corticostéroïdes (dose orale moyenne de 7,5 mg/jour de prednisone ou un équivalent), la densité minérale osseuse de la colonne lombaire et de la hanche a été maintenue dans le groupe d'etidronate disodique et carbonate de calcium, tandis que les patients sur placebo ont manifesté des pertes continues de DMO (21, 22). Le tableau suivant résume les résultats du pourcentage moyen de changement de la DMO de la colonne lombaire à la semaine 52 par rapport au début d'étude, par étude et par sous groupe (sexe et état ménopausique). De plus, les résultats pour les données regroupées sont présentés par sous groupe et pour l'ensemble de la population à l'étude des deux études.

DMO colonne lombaire : pourcentage moyen de changement à la semaine 52 par rapport au début d'étude chez des patients traités aux corticostéroïdes (par étude et par strate)					
Strate	Étude	Placebo ^a	Étidronate ^a	Différence ^b	p-valeur ^b
Hommes	Canadienne	-2,62 ± 1,03(23)	-0,12 ± 0,73(18)	2,50 ± 1,34	0,069
	Européenne	-2,69 ± 1,40(19)	0,27 ± 1,39(16)	2,95 ± 1,99	0,147
	Regroupées	-2,65 ± 0,84(42)	0,06 ± 0,75(34)	2,71 ± 1,16	0,022
Femmes pré-ménopausées	Canadienne	-4,57 ± 1,22(8)	-0,10 ± 0,98(7)	4,47 ± 1,60	0,015
	Européenne	-3,08 ± 1,39(7)	-0,96 ± 0,82(9)	2,12 ± 1,54	0,190
	Regroupées	-3,87 ± 0,91(15)	-0,58 ± 0,62(16)	3,26 ± 1,11	0,007
Femmes postménopausées	Canadienne	-3,33 ± 0,87(3)	1,23 ± 0,87(29)	4,56 ± 1,24	0,001
	Européenne	-2,78 ± 0,70(27)	0,78 ± 0,80(25)	3,55 ± 1,05	0,001
	Regroupées	-3,07 ± 0,56(58)	1,02 ± 0,59(54)	4,09 ± 0,82	<0,001
Ensemble	Canadienne	-3,23 ± 0,60(62)	0,61 ± 0,54(54)	3,72 ± 0,88	0,023
	Européenne	-2,79 ± 0,63(53)	0,30 ± 0,61(50)	3,00 ± 0,84	0,004
	Regroupées	-3,02 ± 0,43(115)	0,46 ± 0,41(104)	3,48 ± 0,60	<0,001

^a Données sont exprimées en moyenne ± SEM; le numéro en parenthèses dénote le nombre de patients
^b Données sont exprimées en moyenne estimée des différences entre les traitements ± SE et p-valeur:
1-bras ANOVA (études individuelles)
2-bras ANOVA (analyse regroupée)

Les résultats indiquent des effets de traitement similaires entre les deux études pour chacun des sous groupes étudiés. L'analyse des données regroupées a aussi révélé un effet thérapeutique significatif avec l'etidronate disodique et le carbonate de calcium dans les trois sous groupes.

L'ampleur de la réponse au traitement était plus prononcée chez les femmes postménopausées, probablement due à une augmentation de remodelage osseux causé par la ménopause.

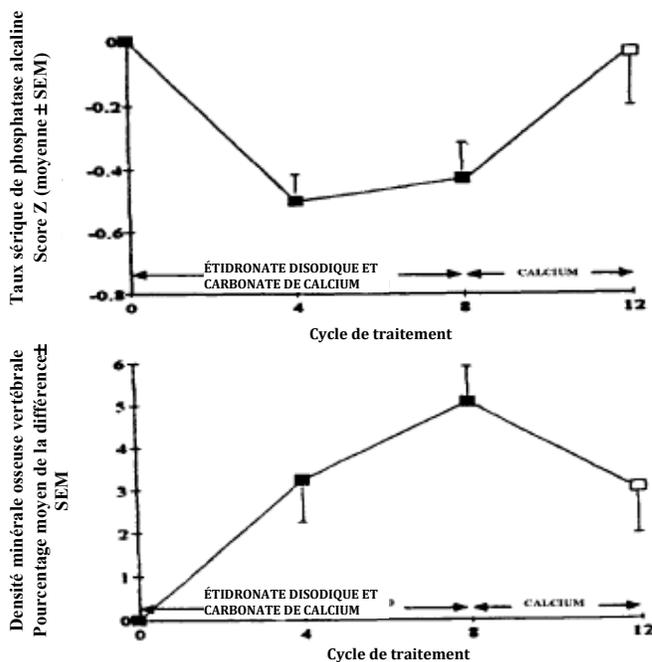
L'analyse des données regroupées des deux études indique également que l'effet thérapeutique de l'etidronate disodique et du carbonate de calcium est significatif à la hanche. La différence en DMO entre le groupe de traitement à l'etidronate disodique et au carbonate de calcium et celui par placebo est de 1,6 % ($p=0,016$) au col du fémur et de 2,4% ($p=0,002$) au trochanter du fémur.

Toutes les patientes qui ont subi des fractures atraumatiques occultes au cours de l'étude canadienne sur la prévention de l'ostéoporose attribuable aux corticostéroïdes étaient postménopausées. Quoique pas statistiquement significative, une réduction cliniquement significative de 85% de la proportion de femmes postménopausées avec de nouvelles fractures vertébrales a été observée chez les patients traités à l'etidronate disodique et au carbonate de calcium par rapport à ceux sur placebo (23). De plus, les femmes postménopausées traitées avec l'etidronate disodique et le carbonate de calcium ont subi 94 % ($p<0.05$) moins de fractures vertébrales par patient que celles sur placebo.

Autre

L'activité pharmacologique de l'etidronate (telle que mesurée par les changements des taux sériques de phosphatase alcaline) et ses effets cliniques (*c.-à-d.*, densité minérale osseuse vertébrale) diminuent relativement rapidement suite au retrait de la thérapie.

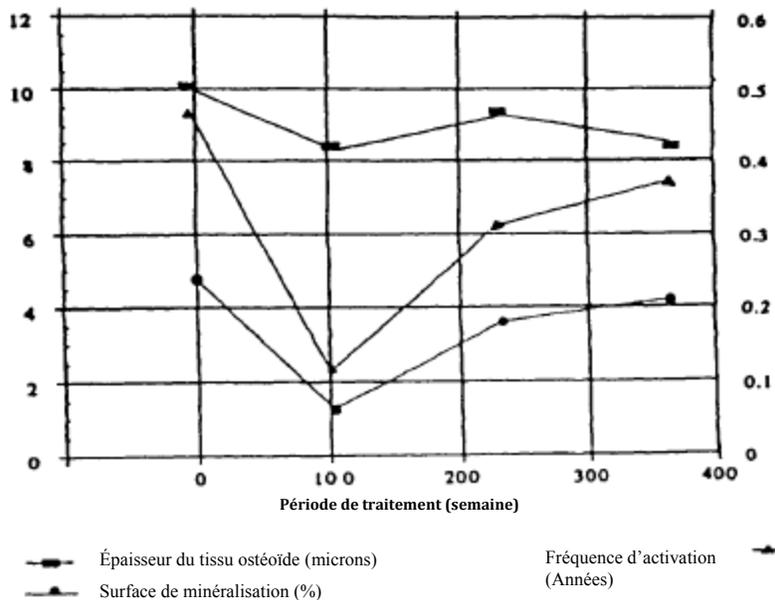
Figure 6 : Pharmacodynamique de la thérapie cyclique d'etidronate (etidronate disodique et carbonate de calcium)



Tel que démontré dans la Figure 6, des taux sériques réduits de phosphatase alcaline ont été maintenus chez les patients pendant la thérapie d'etidronate disodique et de carbonate de calcium mais sont redevenus normaux dans les 12 mois suivant la discontinuation de la thérapie. La densité minérale osseuse a diminué chez les patients qui ont discontinué la thérapie d'etidronate disodique et de carbonate de calcium et n'ont reçu que l'apport complémentaire en calcium. Ces données indiquent une réduction des effets pharmacologiques et cliniques en dedans d'un an du retrait de la thérapie d'etidronate disodique et de carbonate de calcium.

Des biopsies de la crête iliaque ont été pratiquées sur plus de 100 patients recevant une thérapie intermittente d'etidronate lors d'essais cliniques. Les résultats des biopsies sur sept ans sont démontrés dans la Figure 7.

Figure 7 : Paramètres histomorphométriques pour les sept (7) années de thérapie cyclique continue



Une analyse histomorphométrique des échantillons des biopsies indique que la thérapie résulte en suppression modeste du renouvellement des cellules osseuses (réductions de fréquence d'activation d'environ 50 %). L'effet maximal de la thérapie sur le renouvellement des cellules osseuses survient à l'intérieur de 8 cycles (2 ans) de traitement, après quoi le taux de renouvellement redevient ce qu'il était avant le traitement, même si on poursuit le traitement. L'épaisseur du tissu ostéoïde, qui avait diminué plus tôt pour augmenter par la suite au fur et à mesure que le renouvellement augmentait, avait tendance à se stabiliser, au moment où l'état

d'équilibre approchait. La surface de minéralisation est aussi revenue à des niveaux plus élevés à 7 ans, attestant ainsi la minéralisation active des os nouvellement formés.

Selon les données de biopsie osseuse, les patients traités pendant jusqu'à 10 cycles (2-3 ans) n'ont pas plus d'incidence d'anomalies histomorphométriques que les patients témoins. Le nombre d'anomalies pendant la thérapie à long terme sur 7 ans est demeuré généralement à l'intérieur de la fourchette de référence. À 240 semaines de thérapie (5 ans), une augmentation du nombre d'anomalies a été noté, coïncidant avec l'augmentation observée de renouvellement de cellules osseuses, qui, il était prévu, augmenterait l'épaisseur du tissu ostéoïde. Ces changements n'ont pas été associés à une quelconque conséquence clinique et aucun cas d'ostéomalacie généralisée n'a été observé à aucun moment. D'autres études ont démontré que le tissu ostéoïde, qui peut s'accumuler remarquablement à des doses chroniques de 10-20 mg/kg, se minéralise normalement après la thérapie.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'absorption orale de l'etidronate disodique est faible, à savoir, environ 3,5 % de la dose. Selon la pharmacocinétique non-comportementale chez les êtres humains normaux, la demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) de l'etidronate disodique se situe entre 1-6 heures. Dans la phase initiale, le médicament est rapidement dégagé de la circulation par la combinaison de l'excrétion rénale et la chimisorption sur les surfaces de cristaux de minéral osseux (hydroxyapatite). Au fur et à mesure que la concentration plasmatique chute, l'etidronate commence à désorber les surfaces inactives et à résorber les surfaces osseuses. Sur les surfaces sous formation active, l'etidronate devient piégé à l'intérieur du nouvel os en processus de minéralisation. Approximativement la moitié de cette fraction retenue est lentement libéré par diffusion passive (3,4). La balance demeure dans un état apparemment inactif, à moins d'être libéré au cours d'un cycle de remodelage subséquent. Le temps de rétention varie selon le taux de renouvellement et peut varier de 2 ans dans l'os trabéculaire à 10 ans ou plus dans la corticale.

La base pharmacologique de l'efficacité de l'etidronate réside dans le fait que, lorsqu'il réside sur les surfaces osseuses, l'etidronate réduit les capacités fonctionnelles des ostéoclastes à résorber les os. Avec une posologie cyclique répétée telle que prescrite dans les présentes, il y a réduction d'environ 50 % du taux de renouvellement de cellules osseuses (5), ce qui est similaire aux résultats obtenus avec la thérapie de remplacement d'hormones. La diminution du renouvellement est accompagnée d'une réduction correspondante du taux de recrutement d'ostéoclastes et ceci, conséquemment, réduit le risque de perforation du mince trabéculaire et la perte permanente de la structure osseuse spongieuse. La diminution du renouvellement des cellules osseuses produit également un modeste incrément en masse osseuse (6) qui est responsable de la plus grande partie de l'augmentation initiale de densité osseuse mesurée. De plus, on a démontré que l'etidronate réduit la profondeur de la résorption osseuse d'environ 10 % (5) ce qui réduit davantage la possibilité de perforation. Finalement, puisque la profondeur de résorption est réduite alors que l'épaisseur des sites de formation complétée est inchangée, il y a changement vers un équilibre osseux positif dans le processus de remodelage. Cette combinaison de l'augmentation de la densité osseuse, réduction de perforation trabéculaire et équilibre osseux positif maintient la force biomécanique, réduisant ainsi le risque de fracture.

TOXICOLOGIE

La toxicité orale aiguë de l'édidronate disodique est faible. La DL₅₀ est d'environ 1300 mg/kg chez les rats et la dose qui provoque des vomissements chez les chiens est d'environ 85 mg/kg.

Aucun effet indésirable significatif n'a été observé chez les rats et les chiens nourris d'aliments contenant jusqu'à 1 % d'édidronate disodique pendant 2 ans autre qu'une anémie microcytique, hypochromique qui disparaissait spontanément chez les chiens pendant les 6 premiers mois de l'étude. Chez les rats, traités par gavage oral pendant 1 an à des doses allant jusqu'à 216 mg/kg, le principal effet était une extension de la pharmacologie sur le squelette des suites d'une administration continue à long terme avec des effets secondaires subséquents sur les systèmes d'organes.

Avec les fortes doses d'édidronate administrées lors d'études toxicologiques, la présence physique du médicament sur les surfaces osseuses due aux fortes posologies persistantes peut entraîner l'inhibition de la minéralisation. Lors d'une étude de deux ans sur les chiens, l'inhibition de la minéralisation a été observée pour la première fois à 0,5 mg/kg/jour après un an de posologie quotidienne continue. Cette exposition est équivalente à 16 fois la dose clinique quotidienne moyenne d'édidronate sous forme de thérapie d'édidronate disodique et de carbonate de calcium. Cette exposition représente seulement 2,5 fois la dose clinique quotidienne au cours de la période posologique de 2 semaines de l'édidronate, mais puisqu'il a fallu un an de dosage quotidien pour produire cette inhibition de la minéralisation chez les chiens, il est très peu probable qu'une quelconque inhibition de la minéralisation puisse être produite dans le cadre des 2 semaines d'administration d'édidronate de la thérapie d'édidronate disodique et de carbonate de calcium.

À des doses de 2 mg/kg/jour et plus (équivalentes à 66 fois ou plus l'exposition quotidienne clinique moyenne) pendant un an de dosage quotidien continu, l'effet pharmacologique est devenu suffisamment extensive pour réduire le renouvellement tout près des valeurs zéro. Dans cet environnement, des fractures spontanées sont survenues chez les chiens recevant de l'édidronate disodique à des doses sous-cutanées de 2 mg/kg pendant 1 an et par voie orale à 100 mg/jour pendant 2 ans. La dernière exposition se traduit par 53 fois la dose quotidienne clinique moyenne. Les fractures ont guéri normalement lorsqu'on a cessé d'administrer le médicament.

Lors de deux études sur la guérison des fractures, des animaux traités par édidronate sous-cutané n'ont démontré aucune différence significative du paramètre cliniquement pertinent de la force par rapport à leurs témoins après 20 semaines de dosage quotidien, sauf à une dose de 5 mg/kg/jour (167 fois la dose clinique quotidienne moyenne). Un délai a été noté dans la guérison radiographique du modèle callosité (Lenehan) à une dose de 0,5 mg/kg/jour (16 fois la dose clinique quotidienne moyenne), malgré le fait que, tel que mentionné ci-dessus, ce délai n'a nullement fait décroître la force des os.

La force biomécanique des os des animaux traités avec édidronate a été mise à l'épreuve chez divers modèles animaux (intacts, amputées d'un ovaire, dont les nerfs avaient été retirés et traités

aux stéroïdes) en utilisant différents tests biomécaniques (plis à 3 ou 4 points, compression ou torsion) pour un vaste éventail de dosages d'édronate (0,1 - 40 mg/kg/jour). Les animaux traités avec édronate par voie sous-cutanée ont démontré une force équivalente ou supérieure dans les tests biomécaniques respectifs que le groupe témoin, à l'exception de la plus forte dose testée (40 mg/kg/jour ou 1333 fois la dose clinique quotidienne moyenne).

Altération de la fertilité

Lors d'étude précliniques, aucun effet indésirable n'a été observé sur la fertilité à des doses allant jusqu'à 300 mg/kg (35 fois la dose humaine). Des études avec l'édronate disodique chez des rats ont démontré une fertilité diminuée à des doses de 500 mg/kg (60 fois la dose humaine) et plus. Ces niveaux de dosage ont également causé une toxicité générale chez les rats.

Mutagenèse, Carcinogénèse

Une étude d'alimentation de deux ans sur des rats et cinq essais de mutagenèse (essai de létalité dominante sur des souris, deux essais de mutation ponctuelle microsomal *Salmonella*, un test du micronoyau sur cellule de moelle osseuse du hamster chinois et un essai de mutation ponctuelle MP-1 *in vitro Saccharomyces cerevisiae*) indiquent que l'édronate disodique n'est ni carcinogène, ni mutagène.

RÉFÉRENCES

1. Eriksen EF, Axelrod DW, Melsen F. Bone Histomorphometry. Raven Press, Ltd., New York, New York, 1994.
2. Osteoporosis -- Consensus Conference. JAMA 1984; 252(6):799-802.
3. Kasting GB, Francis MD. Retention of etidronate in humans, dogs, and rats. J Bone Miner Res 1992; 7:513-522.
4. Geddes AD, et al. Bisphosphonates: Structure-activity relationships and therapeutic implications. In: Bone and Mineral Research/8, Elsevier Science BV, Heersche JNM and Kanis JA, eds., 1994, pp. 265-306.
5. Steiniche T, Hasling C, Charles P, Eriksen EF, Melsen F, Mosekilde L. The effects of etidronate on trabecular bone remodeling in postmenopausal spinal osteoporosis: A randomized study comparing intermittent treatment and an ADFR regimen. Bone 1991; 12(3): 155-164.
6. Frost HM. Some effects of basic multicellular unit-based remodelling on photon absorptiometry of trabecular bone. Bone Miner 1989; 7(1): 47-66.
7. Watts NB, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1990; 323(2):73-79.
8. Harris ST, et al. Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: Three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. Am J Med 1993; 95(6):557-567.
9. Storm T, et al. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1990; 322(18): 1265-71.
10. Storm T, et al. Long-term treatment with intermittent cyclical etidronate: Effect on bone mass and fracture rate. J Bone Mineral Res 1992; 7:S117 (Abstract #99).
11. Licata AA, et al. Effects of 2 years follow-up cyclical etidronate treatment in postmenopausal osteoporotic women. J Bone Mineral Res 1993; 8:S141 (Abstract #97).
12. Tobias et al. Cyclical etidronate prevents spinal bone loss in early postmenopausal women; British Journal of Rheumatology 1997; 36 (5): 612-613.
13. Herd et al. The prevention of early postmenopausal bone loss by cyclical etidronate therapy: A 2 year double-blind, placebo-controlled study. American Journal of Medicine 1997; 103: 92-99.

14. Pouilles et al. Effects of cyclical etidronate therapy on bone loss in early postmenopausal women who are not undergoing hormonal replacement therapy. *Osteoporosis International* 1997; 7: 213-218.
15. Meunier et al. Prevention of early postmenopausal bone loss with cyclical etidronate therapy (a double-blind, placebo-controlled study and 1 year follow up). *JCEM* 1997; 82 (9): 2784-2791.
16. Adachi JD, Cranney A, Goldsmith CH et al. Intermittent cyclical therapy with etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *J Rheumatology* 1994; 21(10): 1922-6.
17. Miller PD, Hamilos DL. Cyclical etidronate increases bone mass in patients with established steroid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1994 54:335.
18. Mulder H, Struys A. Intermittent cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *Br J Rheum* 1994; 33:348-350.
19. Sebaldt RJ, Adachi JD et al. Intermittent cyclic therapy with etidronate prevents corticosteroid-induced bone loss: Two years follow-up. *Scand J Rheum* 1996; 25 (Suppl 103): 91-93.
20. Struys A. Cyclical etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Med* 1995; 99: 235-242.
21. Adachi et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *NEJM* 1997; 337: 382-387.
22. Roux et al. Randomised trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss. *JCEM* 1998; 83 (4): 1128-1133.
23. Adachi et al. Intermittent cyclical therapy with etidronate in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Bone* 1997; 20(4S): 92S, #P290.
24. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(5):527-34.
25. Monographie de produit Didrocal®, Date de révision : Le 19 février 2013, Numéro de contrôle 160241. Warner Chilcott Canada Co.

**PARTIE III: RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOmmATEUR**

Pr **MYLAN-ETI-CAL® CAREPAC®**
Comprimés d'édidonate disodique, USP
400 mg

et

comprimés de carbonate de calcium, USP
1 250 mg de carbonate de calcium par comprimé
500 mg de calcium élémentaire

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « Monographie du produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de **Mylan-Eti-Cal Carepac** et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de **Mylan-Eti-Cal Carepac**. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- Traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées
- Prévention de l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes

Les effets de ce médicament :

Pour comprendre comment agit la thérapie **Mylan-Eti-Cal Carepac**, il est important de comprendre comment s'est produite la diminution de la masse osseuse dans votre organisme.

L'os est un tissu vivant que l'organisme renouvelle constamment. Dans ce processus normal, l'organisme élimine l'ancien tissu osseux et le remplace par du nouveau. Après la ménopause, l'organisme subit de nombreux changements. L'un d'eux est qu'il est susceptible d'éliminer plus de tissu osseux qu'il n'en forme. La raréfaction osseuse qui en résulte peut devenir condition appelée ostéoporose, maladie de raréfaction osseuse qui fragilise les os et les rend plus susceptibles de se briser. Chez les personnes atteintes d'ostéoporose, la fragilité des os peut causer fractures, douleur, diminution de la taille et dos voûté.

Au début, l'ostéoporose progresse « discrètement », sans que l'on puisse éprouver de symptômes. À la longue, toutefois, elle entraîne une raréfaction osseuse nocive – jusqu'à 30-40 %. Quand cela se produit, les os deviennent fragiles. Ils peuvent se rompre (fracture) durant les activités normales ou à la suite des chutes mineures. Les fractures des os du dos (fractures vertébrales) causées par l'ostéoporose sont très communes. Elles causent souvent une douleur dorsale, une diminution de la hauteur de la taille et le dos voûté. L'organisme n'est pas en mesure de ramener les vertèbres fracturées à la normale.

L'ostéoporose peut aussi entraîner des fractures de la hanche ou du poignet. Une fracture de la hanche peut demander

l'hospitalisation. Par la suite, une aide vous sera peut-être nécessaire pour vaquer à vos occupations quotidiennes.

L'ostéoporose peut également être causée par l'utilisation de corticostéroïdes. Les corticostéroïdes sont des médicaments qui peuvent être prescrits pour diverses conditions, y compris l'asthme et l'arthrite rhumatoïde.

Les médecins ont testé le traitement avec édidonate disodique et carbonate de calcium dans des études à long terme chez des femmes atteintes d'ostéoporose. Le traitement augmenta avec succès la masse osseuse dans la colonne vertébrale. Sans traitement, chez les femmes postménopausées, une perte de la masse osseuse peut se produire d'année en année. Cette perte fragilise les os et les rend plus susceptibles de se briser.

Depuis on ne sait pas combien de temps **Mylan-Eti-Cal CarePac** doit être poursuivi, vous devez discuter de la nécessité de rester sur ce médicament avec votre médecin régulièrement pour déterminer si **Mylan-Eti-Cal CarePac** est toujours bon pour vous.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Mylan-Eti-Cal Carepac ne convient pas à tout le monde. Ne prenez pas **Mylan-Eti-Cal Carepac** si :

- vous avez souffert de réactions allergiques (p. ex. éruption cutanée, respiration difficile) à **Mylan-Eti-Cal Carepac** et à l'un ou l'autre de ses ingrédients (voir ci-dessous)
- vous souffrez d'ostéomalacie non résolue (un ramollissement des os dû au manque de vitamine D)

Les ingrédients médicamenteux sont :

Étidronate disodique (comprimés blancs)
Carbonate de calcium (comprimés bleus)

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Chaque comprimé d'édidonate disodique contient : stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon (maïs) et amidon pré-gélatinisé.

Chaque comprimé carbonate de calcium contient : cire de carnauba, cellulose, crospovidone, cellulose d'hydroxypropylméthyle, stéarate de magnésium, maltodextrine, huile minérale, polyéthylène glycol, acide stéarique.

L'enrobage contient : cire de carnauba, laque d'aluminium D & C bleu #10, laque d'aluminium AD & C bleu #2, laque d'aluminium AD & C rouge #40, hypromellose, polysorbate 80, dioxyde de titane et triacétine.

Ni les comprimés d'édidonate disodique ni les comprimés de carbonate de calcium ne contiennent de lactose.

Les formes posologiques sont :

La thérapie **Mylan-Eti-Cal Carepac** constitue un schéma posologique cyclique administré en cycles de 90 jours. Il contient :

Une plaquette – 14 comprimés blancs d'étidronate disodique
400 mg

Quatre plaquettes – un total de 76 comprimés bleus de carbonate
de calcium 1 250 mg (contenant 500 mg de
calcium élémentaire par comprimé)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser Mylan-Eti-Cal Carepac, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien si :

- vous présentez une ostéomalacie non résolue (un ramollissement des os dû au manque de vitamine D)
- vous avez des antécédents de formation de calculs rénaux ou souffrez de troubles rénaux
- vous êtes enceinte ou allaitez. **Mylan-Eti-Cal Carepac** n'est pas indiqué chez la femme enceintes ou allaitant
- vous êtes allergique à **Mylan-Eti-Cal Carepac** et à l'un ou l'autre de ses ingrédients; si tel est le cas, n'en prenez pas
- vous prenez de la warfarine
- vous prenez de la tétracycline
- vous souffrez de troubles gastro-intestinaux vous rendant sensible aux diarrhées (par exemple, maladie de Crohn, colite, syndrome de l'intestin irritable, empoisonnement alimentaire)
- vous présentez l'un des facteurs de risque suivants : cancer, chimiothérapie, radiothérapie de la tête ou du cou, traitement aux corticostéroïdes, problèmes ou infections dentaires. Le cas échéant, un examen dentaire et toute intervention dentaire nécessaire doivent être envisagés avant le début du traitement avec **Mylan-Eti-Cal Carepac**

Assurez-vous d'informer votre médecin ou votre dentiste des médicaments que vous prenez, notamment **Mylan-Eti-Cal Carepac**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Lorsque **Mylan-Eti-Cal Carepac** est pris en conjonction avec d'autres médicaments, ses effets ou ceux des autres médicaments peuvent être modifiés. Veuillez vérifier avec votre médecin ou pharmacien avant de prendre d'autres médicaments avec **Mylan-Eti-Cal Carepac**.

Les médicaments pouvant interagir avec **Mylan-Eti-Cal Carepac** comprennent la warfarine et la tétracycline notamment.

Les aliments et médicaments suivants ne doivent pas être pris dans les 2 heures suivant la prise du comprimé blanc (étidronate disodique) : antiacides, vitamines avec suppléments minéraux tels que fer, suppléments de calcium, laxatif contenant du magnésium et les aliments, en particulier les aliments à haute teneur en calcium tels que lait ou produits laitiers.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Le **Mylan-Eti-Cal Carepac Package** procure 90 jours de traitement.

1. Commencez le traitement avec la première plaquette (comprimés blancs).

- Commencez à la rangée supérieure le lundi. Cela vous aidera à vous souvenir de prendre votre comprimé chaque jour.
- Prenez un comprimé au coucher chaque jour, pendant 14 jours, avec beaucoup d'eau. Prenez-le au moins 2 heures avant ou après avoir mangé.
- Terminez tous les comprimés blancs avant d'entamer les comprimés bleus.

Ne prenez pas le comprimé blanc dans les 2 heures qui suivent la prise d'aliments ou de médicaments indiqués ci-dessous. Cela entraverait l'efficacité de ces comprimés.

- Aliments, spécialement ceux riches en calcium, tels que lait ou produits laitiers
- Antiacides
- Vitamines contenant des suppléments minéraux comme le fer
- Suppléments de calcium
- Laxatifs contenant du magnésium

2. Ensuite, entamez les plaquettes suivantes (comprimés bleus).

- Commencez à la rangée supérieure le lundi. Si le comprimé est difficile à avaler, écrasez-le ou mâchez-le.
- Prenez un comprimé au coucher, chaque jour, avec beaucoup d'eau, avec ou sans aliments. (Quelques personnes ont une faible acidité gastrique. Si c'est votre cas, vous devriez prendre les comprimés bleus avec des aliments. Demandez de plus amples renseignements à votre médecin ou pharmacien.)
- Terminez tous les comprimés bleus de chaque plaquette avant de passer à la suivante.

3. Lisez le rappel de renouvellement au bas de la boîte.

- Adressez-vous votre médecin ou pharmacien pour commander votre renouvellement.

Surdose :

Si vous prenez trop de comprimés un jour donné, contactez immédiatement votre médecin, votre centre antipoison régional ou rendez-vous au service d'urgences le plus proche.

En cas de surdose soupçonnée, communiquez sans tarder avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre votre traitement un jour (ou plusieurs jours de suite), ne prenez pas 2 comprimés le même jour. Prenez un comprimé le jour où vous réalisez votre oubli et poursuivez le traitement normalement. Assurez-vous d'avoir terminé tous les comprimés de la plaquette avant d'entamer les comprimés de la plaquette suivante.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Avec tout médicament, il y a des possibilités d'effets secondaires. Les effets secondaires les plus communément observés avec **Mylan-Eti-Cal Carepac** sont la nausée et la diarrhée. Certaines patientes traitées au **Mylan-Eti-Cal Carepac** ont rapporté d'autres effets secondaires moins communs.

Vous pouvez également souffrir de maux de tête, inflammation de l'estomac, crampes dans les jambes et douleurs articulaires.

Parmi les effets indésirables rarement signalés on trouve, la confusion, des sensations de brûlure de la langue, une perte des cheveux, une sensation d'engourdissement, de piqûres ou de fourmillement ou de la douleur ou de l'inflammation oculaire.

De très rares patients ont signalé des lésions des mâchoires ne cicatrisant pas lors de traitements par des médicaments de la classe de **Mylan-Eti-Cal Carepac**. Consultez votre médecin si vous ressentez des douleurs persistantes dans la bouche, les dents ou les mâchoires, ou si vos gencives ou votre bouche cicatrisent mal.

Dans de très rares cas, des patients ont signalé des fractures inhabituelles du fémur lors de la prise de médicaments dans cette classe. Consultez votre médecin si vous ressentez une douleur inhabituelle dans la hanche, l'aîne ou la cuisse.

EFFETS INDÉSIRABLES IMPORTANTS, FRÉQUENCE ET PROCÉDURE À SUIVRE

Symptôme / Effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez la prise du médicament et sollicitez sans tarder des soins médicaux d'urgence
	Uniquement dans les cas grave	Dans tous les cas	
Peu fréquent (moins de 1 sur 100)			
Réactions allergiques de type : urticaire, éruption cutanée, démangeaisons			√
Douleur, rougeur ou inflammation oculaire; sensibilité à la lumière, vision réduite			√
Rare (moins de 1 sur 1 000)			

Aggravation de l'asthme			√
Troubles sanguins avec symptômes de saignements, d'hémorragies et accroissement des infections		√	
Réactions cutanées (éruptions transitoires, plaies, ampoules) touchant les muqueuses			√
Douleur et gonflement de la langue ou de l'œsophage (tube reliant la bouche et l'estomac)			√
Très rare (moins de 1 sur 10 000)			
Aggravation des ulcères gastriques et intestinaux			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Mylan-Eti-Cal Carepac, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez à température ambiante (15-30°C), à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Gardez hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, sans frais, au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste à :

**Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices relatives à la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffect^{MC} Canada à : www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca. On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : Le 3 septembre 2013



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-800-575-1379
www.mylan.ca