

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrNOVO-ETIDRONATECAL

Comprimés d'etidronate disodique USP
à 400 mg

et

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

Régulateur du métabolisme osseux

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date préparation :
Le 27 juillet 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 206885

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	5
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION	11
SURDOSAGE	13
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
CONSERVATION ET STABILITÉ	16
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	30
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	32

PrNOVO-ETIDRONATECAL

Comprimés d'etidronate disodique
à 400 mg
USP

et

Comprimés de carbonate de calcium USP
1 250 mg de carbonate de calcium par comprimé
(équivalent à 500 mg de calcium élémentaire)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / Teneurs	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	comprimés de 400 mg d'etidronate disodique et comprimés de 1 250 mg de carbonate de calcium (500 mg de calcium élémentaire)	Chaque comprimé d'etidronate disodique contient les ingrédients suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, povidone et stéarate de magnésium. Chaque comprimé de carbonate de calcium contient les ingrédients suivants : acide stéarique, AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice et stéarate de magnésium d'origine végétale. Aucun des deux comprimés ne contient de lactose.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

NOVO-ETIDRONATECAL (comprimés d'etidronate disodique et comprimés de carbonate de calcium) est indiqué pour :

- le traitement de l'ostéoporose postménopausique établie ;
- la prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes présentant des risques d'ostéoporose ;
- la prévention de l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes.

Traitement de l'ostéoporose postménopausique

L'ostéoporose postménopausique est diagnostiquée au moyen de techniques de mesure objective telles que la densitométrie osseuse (densité minérale osseuse de $> 2,67$ écarts types au-dessous de la DMO moyenne du jeune adulte), ou par évaluation radiographique de la colonne vertébrale (≥ 2 fractures vertébrales) chez les femmes ménopausées depuis au moins 8 ans. L'évaluation des fractures vertébrales est basée sur un minimum de réduction de 25 % de la hauteur des corps vertébraux (antérieur, postérieur, ou central) sur les radiographies de profil de la colonne vertébrale.

Prévention de l'ostéoporose postménopausique

Les facteurs de risque communément associés à l'apparition de l'ostéoporose postménopausique comprennent la ménopause prématurée; une masse osseuse modérément faible; une faible corpulence; l'appartenance à la race caucasienne ou asiatique; et des antécédents familiaux d'ostéoporose. La présence de tels facteurs de risque peut être importante si l'on envisage d'utiliser NOVO-ETIDRONATECAL pour la prévention de l'ostéoporose.

Chez une minorité de patients, les mesures de densité minérale osseuse du rachis lombaire sont faussement élevées du fait de la présence de calcification vasculaire, d'ostéophytes, de scoliose ou de sclérose des facettes articulaires. De telles anomalies peuvent n'affecter que certaines vertèbres, auquel cas une évaluation densitométrique appropriée des vertèbres non affectées peut être pratiquée, ou l'on peut se fier à des critères radiographiques (réduction minimale de 25 % de la hauteur des corps vertébraux) pour le traitement.

Pédiatrie

NOVO-ETIDRONATECAL n'est pas destiné aux enfants. L'innocuité et l'efficacité du traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium chez les enfants n'ont pas été établies.

Limites d'utilisation importantes

La durée d'utilisation optimale n'a pas été établie, aussi doit-on réévaluer périodiquement s'il est nécessaire de poursuivre le traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

CONTRE-INDICATIONS

NOVO-ETIDRONATECAL est contre-indiqué :

- Chez les patients dont on connaît l'hypersensibilité à l'étidronate disodique ou à tout ingrédient entrant dans sa formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Les patients présentant une ostéomalacie cliniquement manifeste; un traitement approprié pour remédier à l'ostéomalacie doit être amorcé avant de prescrire NOVO-ETIDRONATECAL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le traitement cyclique par NOVO-ETIDRONATECAL ne devrait être considéré que pour la population de patients décrite à la section INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.

Les patients sous traitement cyclique par NOVO-ETIDRONATECAL doivent être soumis à des contrôles cliniques réguliers.

Le traitement par NOVO-ETIDRONATECAL procure l'administration cyclique intermittente d'étidronate disodique à raison de 400 mg par jour pendant 14 jours, suivie de l'administration de calcium élémentaire pendant 76 jours pour soutenir la formation osseuse; cette posologie fournit un intervalle thérapeutique acceptable. Le surdosage d'étidronate disodique peut occasionner des anomalies du tissu osseux ou causer un syndrome néphrotique (voir SURDOSAGE). Avant d'instaurer le traitement, il faut évaluer les besoins en calcium des patients et ajuster leur dose en conséquence. Il est recommandé que les patients adéquatement sélectionnés reçoivent au moins 1 500 mg de calcium par jour toutes sources confondues (2), de même qu'un apport quotidien de vitamine D d'au moins 400 U.I. Le traitement par NOVO-ETIDRONATECAL, dans sa partie comprimés de carbonate de calcium, procure 500 mg de calcium élémentaire par jour.

Afin de prévenir l'hypercalcémie ou l'hypercalciurie, une surveillance régulière des concentrations sériques et urinaires de calcium ainsi que des autres paramètres pertinents doit être effectuée en cas d'administration de NOVO-ETIDRONATECAL chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou ayant des antécédents de calculs rénaux.

Les rapports de pharmacovigilance indiquent des cas d'ostéonécrose de la mâchoire observés chez des patients traités par des bisphosphonates. La majorité des cas rapportés sont survenus à la suite d'interventions dentaires telles que l'extraction de dents chez des patients atteints d'un cancer et traités par des bisphosphonates intraveineux; certains cas se sont toutefois produits chez des patientes recevant un traitement oral pour ostéoporose postménopausique ou un autre diagnostic. Beaucoup d'entre eux présentaient des signes d'infection localisée, y compris une ostéomyélite. Il convient d'envisager un examen dentaire comprenant des soins dentaires préventifs appropriés avant l'instauration d'un traitement par les bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque associés (tels que cancer, immunodépression,

radiothérapie de la tête et du cou ou mauvaise hygiène buccale). Au cours du traitement, ces patients devront, dans la mesure du possible, éviter toute intervention dentaire effractive. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'existe aucune donnée laissant penser que l'interruption du traitement par les bisphosphonates avant l'intervention réduirait le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation clinique, reposant sur l'évaluation du risque individuel, doit orienter la prise en charge des patients devant subir une intervention dentaire.

Les éléments qui suivent doivent être pris en compte dans l'évaluation du risque d'ostéonécrose de la mâchoire chez un patient :

- La puissance du produit médicinal qui inhibe la résorption osseuse (les agents très puissants sont associés à un risque plus élevé).
- La voie d'administration (l'administration parentérale est associée à un risque plus élevé).
- La dose cumulative du traitement agissant sur la résorption osseuse.
- Les affections concomitantes (p. ex. anémie, coagulopathies) et le tabagisme.
- La présence d'une maladie parodontale, d'une prothèse dentaire mal ajustée ou d'antécédents d'affection dentaire.

Fractures fémorales 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'écarter 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.

Appareil gastro-intestinal

Les patients chez qui une achlorhydrie a été diagnostiquée doivent prendre les comprimés de carbonate de calcium avec des aliments, afin d'améliorer l'absorption du calcium.

Les patients souffrant de troubles diarrhéiques importants peuvent avoir des selles et des diarrhées plus fréquentes, en particulier si les doses sont élevées.

Fonction ophtalmologique

Des troubles oculaires, incluant une conjonctivite, une uvéite, une épisclérite, une iritite et une sclérite, ont été signalés lors du traitement par un bisphosphonate. Des rapports publiés ont relevé des cas de conjonctivite lors de l'utilisation de l'etidronate. Les patients présentant d'autres troubles oculaires qu'une conjonctivite non compliquée doivent être adressés à un ophtalmologiste en vue d'une évaluation. Si l'on observe des symptômes inflammatoires oculaires, l'arrêt du traitement pourrait être nécessaire.

Fonction rénale

Il n'existe pas de données permettant d'établir des lignes directrices spécifiques concernant le traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium chez les insuffisants rénaux ou chez les patients ayant des antécédents de calculs rénaux. L'etidronate disodique n'étant pas métabolisé, il est éliminé intact par voie rénale. Chez environ 10 % des sujets au cours d'essais cliniques sur la perfusion IV d'etidronate disodique pour hypercalcémie de malignité, des anomalies occasionnelles, de bénignes à modérées, dans la fonction rénale (augmentations de $> 44 \mu\text{mol/L}$ de créatinine sérique) ont été observées durant le traitement ou immédiatement après.

Populations particulières

Grossesse : NOVO-ETIDRONATECAL n'est pas destiné aux femmes enceintes. Aucun effet indésirable ou tératogène n'a été observé chez la progéniture de rats et de lapins ayant reçu des doses allant jusqu'à 100 mg/kg (soit 12 fois la dose humaine) par voie orale dans le cadre d'études de tératologie et de toxicité développementale. L'etidronate disodique s'est avéré causer des anomalies osseuses chez la progéniture des rats après administration de doses orales de 300 mg/kg (35 fois la dose humaine) au mi-terme de la gestation; on croit que ces effets sont le résultat de l'action pharmacologique du médicament sur l'os. D'autres effets sur la progéniture (y compris une diminution des naissances vivantes) ont été observés à des doses causant une toxicité significative chez la génération génitrice, ces doses étant de 60 à 125 fois plus élevées que la dose humaine. **L'innocuité absolue du traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium au cours de la grossesse n'a pas été établie adéquatement dans les études menées chez les animaux.** Il n'y a pas eu d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes.

Allaitement : NOVO-ETIDRONATECAL ne doit pas être administré durant l'allaitement. On ignore si l'etidronate est excrété dans le lait humain, mais on sait qu'il se retrouve dans celui des rates. Étant donné que de nombreux médicaments se retrouvent dans le lait humain, et compte

tenu du risque d'effets indésirables sur le squelette des nourrissons, il est préférable soit de cesser l'allaitement, soit d'interrompre l'administration du médicament, en tenant compte de son importance pour la mère.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Afin de prévenir l'hypercalcémie ou l'hypercalciurie, une surveillance régulière des concentrations sériques et urinaires de calcium ainsi que des autres paramètres pertinents doit être effectuée en cas d'administration de NOVO-ETIDRONATECAL chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou ayant des antécédents de calculs rénaux.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

L'innocuité globale du traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium a été évaluée chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique participant à des essais cliniques. Parallèles, les trois essais pivots contrôlés par placebo ont été menés à double insu chez des patientes réparties aléatoirement; deux d'entre eux étaient des essais multicentriques effectués aux États-Unis. Les événements indésirables les plus communs rapportés durant les deux premières années des deux essais aux É.-U. sont énumérés dans le tableau suivant. En général, les effets secondaires chez les patients qui ont reçu de l'etidronate étaient comparables à ceux notés chez les patients ayant reçu le placebo.

**Effets indésirables rapportés au moins une fois
par ≥ 10 % des patientes dans chaque groupe de traitement
Essais contrôlés par placebo aux É.-U. : deux premières années**

Effets indésirables	Comprimés d'etidronate disodique et de calcium (n = 105*) % de patientes	Placebo (n = 105#) % de patientes
Diarrhée	37,1	30,5
Nausées	18,1	14,3
Flatulence	17,1	15,2
Étourdissements	16,2	11,4
Constipation	13,3	14,3
Céphalée	13,3	10,5

Dyspepsie	12,4	10,5
Vomissement	10,5	10,5
Douleur abdominale	9,5	10,5
Éruption cutanée transitoire	8,6	12,4

*Nombre de patientes ayant reçu le placebo/l'étidronate

#Nombre de patientes ayant reçu le placebo/placebo

Dans les essais cliniques sur l'ostéoporose, les effets secondaires les plus communs étaient la diarrhée et les nausées.

Les effets signalés moins fréquemment comprennent la flatulence, la dyspepsie, des douleurs abdominales, la constipation et des vomissements. La fréquence de ces événements était comparable à celle enregistrée avec le placebo. De plus, quatre événements — céphalée, gastrite, crampes musculaires dans les jambes et arthralgie — se sont produits à une fréquence significativement plus élevée chez les patients ayant reçu le traitement cyclique par l'étidronate disodique et le calcium que chez ceux ayant reçu le placebo. Tous les épisodes de crampes dans les jambes ont été passagers; la plupart sont survenus durant la nuit et n'ont pas commandé de traitement. Tous les patients atteints d'arthralgie ont signalé une gêne ou une douleur articulaire, généralement bénigne, et reliée à une arthrose sous-jacente.

Le nombre de décès et d'abandons du traitement consécutifs à des événements indésirables était similaire chez les groupes recevant le traitement cyclique par l'étidronate disodique et le calcium que chez ceux recevant le placebo.

Dans d'autres études cliniques sur le traitement cyclique par l'étidronate disodique et le calcium pour la prévention de l'ostéoporose postménopausique chez les femmes et la prévention de l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes chez les femmes et les hommes, les profils d'événements indésirables ont été jugés comparables au placebo sans que l'on ne note de différences cliniquement importantes par rapport aux études antérieures sur le traitement de l'ostéoporose postménopausique.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

D'autres effets indésirables ayant, croit-on, un lien possible avec l'étidronate disodique ont été signalés dans des rapports de pharmacovigilance pour un certain nombre d'indications. Ceux-ci comprennent les manifestations suivantes : alopecie; arthropathies y compris arthralgie et arthrite; fracture osseuse; œsophagite; glossite; réactions d'hypersensibilité, y compris l'œdème de Quincke, éruptions cutanées (telles que l'éruption folliculaire, l'érythème maculaire, l'érythème maculopapuleux), prurit, syndrome de Stevens-Johnson et urticaire; ostéomalacie; manifestations neuropsychiatriques, y compris amnésie, confusion, dépression et hallucinations; paresthésie; langue brûlante; érythème polymorphe; et exacerbation de l'asthme.

Chez les patients recevant de l'étidronate disodique, il y a eu de rares rapports de leucopénie, d'agranulocytose et de pancytopénie. Il y a eu aussi des cas très rares de leucémie rapportés avec l'usage d'étidronate (1/100 000) durant le suivi d'innocuité permanent effectué depuis 1978,

couvrant environ 1,5 million d'années-patients de traitement. Aucun rapport de cause à effet attribuable soit au traitement soit à l'atteinte sous-jacente des malades n'a été établi.

Un certain nombre de cas d'ostéonécrose (essentiellement de la mâchoire) ont été signalés chez des patients traités par des bisphosphonates. Il existe de nombreux autres facteurs de risque bien documentés de l'ostéonécrose. Il n'est pas possible d'établir si ces événements sont liés aux bisphosphonates, aux médicaments concomitants ou aux autres traitements (tels que la chimiothérapie, la radiothérapie ou la corticothérapie), aux affections sous-jacentes du patient ou à d'autres facteurs de risque comorbides (comme une anémie, une infection ou une maladie buccale préexistante). Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités.

L'aggravation d'un ulcère gastroduodéal préexistant a été signalée chez quelques patients, avec les complications qui en résultent.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Durant les essais cliniques, un petit nombre de sujets ont reçu au cours du traitement soit des diurétiques thiazidiques, soit des œstrogènes par voie vaginale. L'usage concomitant de l'un ou l'autre de ces agents n'a pas entravé les effets positifs sur les os du traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium.

L'utilisation concomitante d'etidronate disodique et de warfarine a été associée à des cas isolés d'augmentation du temps de Quick. Dans la majorité des cas, il s'agissait de hausses variables n'ayant entraîné aucune séquelle clinique importante. Bien que ni la pertinence de ces rapports, ni le mécanisme à l'origine de la modification de ce paramètre de la coagulation ne soient vraiment clairs, le temps de Quick des patients recevant de la warfarine doit être surveillé de près.

Le carbonate de calcium peut entraver l'absorption de la tétracycline administrée en concomitance.

Interactions médicament-aliments

Les aliments, particulièrement ceux ayant une forte teneur en calcium comme le lait, présents dans l'estomac ou dans la partie supérieure de l'intestin grêle, peuvent réduire l'absorption de l'etidronate disodique. Les vitamines contenant des suppléments minéraux tels que le fer, les suppléments de calcium, les laxatifs contenant du magnésium et les antiacides contenant du calcium ou de l'aluminium, ne doivent pas être pris dans les 2 heures précédant ou suivant l'administration d'etidronate disodique, car ils peuvent eux aussi réduire l'absorption de l'etidronate et entraîner l'échec du traitement (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Interactions médicament-herbes médicinales

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Interactions avec les épreuves de laboratoire

Dépendamment du temps écoulé depuis la dernière dose, le traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium peut empêcher les agents diagnostiques de scintigraphie osseuse (p. ex. ^{99m}Tc -diphosphonate de méthylène) d'adhérer à l'os et fausser ainsi l'interprétation des résultats de la scintigraphie.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- Avant d'instaurer le traitement, il faut évaluer les besoins en calcium des patients et ajuster leur dose en conséquence. Il est recommandé que les patients adéquatement sélectionnés reçoivent au moins 1 500 mg de calcium par jour toutes sources confondues (2), de même qu'un apport quotidien de vitamine D d'au moins 400 U.I. Le traitement par NOVO-ETIDRONATECAL procure 500 mg de calcium élémentaire par jour.
- Les patients doivent observer le schéma posologique prescrit. La réponse au traitement est lente à se manifester et se poursuit au cours du temps.
- Le risque de fractures chez les patients peut également être réduit si, conformément aux conseils de soins de santé, ils consomment suffisamment de calcium alimentaire, font suffisamment d'exercices des articulations portantes, et observent les techniques adéquates pour soulever des objets lourds et éviter les chutes.
- Les comprimés d'etidronate disodique doivent être pris en doses orales uniques, à jeun. Les comprimés de carbonate de calcium peuvent être pris avec des aliments, ce qui est recommandé si le patient est atteint d'achlorhydrie.
- Un dépliant de renseignements au vocabulaire explicite pourvu d'illustrations et rédigé à l'intention des patients est fourni chaque fois qu'une ordonnance est remplie. Il donne des renseignements sur l'ostéoporose et sur l'utilisation appropriée de NOVO-ETIDRONATECAL. Un exemplaire de ce dépliant est joint à cette monographie.
- La durée optimale du traitement de l'ostéoporose par les bisphosphonates n'a pas été établie. Par conséquent, la nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée périodiquement pour chaque patient, en fonction des avantages et des risques potentiels de NOVO-ETIDRONATECAL.

Dose recommandée et ajustement posologique

Le traitement par NOVO-ETIDRONATECAL s'administre de manière cyclique, chaque cycle ayant une durée de 90 jours. Chaque cycle comporte 14 comprimés blancs de 400 mg d'etidronate disodique à prendre une fois par jour pendant 14 jours, et 76 comprimés bleus de

carbonate de calcium à prendre une fois par jour pendant les 76 jours qui suivent. Un apport nutritionnel adéquat, y compris de calcium et de vitamine D, doit être assuré. Les données provenant d'études cliniques contrôlées par placebo sur le traitement de l'ostéoporose postménopausique montrent qu'une augmentation significative de la masse osseuse, de 4 % à 5 % ($p < 0,05$ %) s'est produite durant une période allant jusqu'à 12 cycles (3 ans) chez les sujets recevant le traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium, par rapport aux sujets ayant reçu seulement des suppléments de calcium. Innocuité et tolérabilité, de même que maintien du gain de masse osseuse vertébrale ont été établis sur 20 cycles (5 ans) de traitement. Des données limitées sur 7 années de traitement confirment le maintien des effets favorables sur la masse osseuse avec une qualité osseuse normale (sans évidence d'ostéomalacie généralisée) prouvée par biopsie.

La partie du traitement par NOVO-ETIDRONATECAL se composant des comprimés d'etidronate disodique doit être administrée à jeun, à raison d'un comprimé par jour avec un plein verre d'eau. Afin de favoriser la fidélité au traitement, on recommande de prendre le médicament au coucher, au moins deux heures avant ou après le repas. Pour maximiser l'absorption de l'etidronate disodique, les produits suivants ne devraient pas être pris dans les deux heures qui précèdent ou qui suivent la prise du médicament :

- Aliments, en particulier les aliments riches en calcium tels que le lait ou les produits laitiers
- Antiacides
- Vitamines avec suppléments de minéraux tels que le fer
- Suppléments de calcium
- Laxatifs contenant du magnésium

La partie du traitement par NOVO-ETIDRONATECAL se composant des comprimés de carbonate de calcium peut être administrée avec des aliments, ce qui est recommandé chez les patients souffrant d'achlorhydrie.

Dans les études cliniques sur le traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium, les phosphatases alcalines sériques se sont avérées décroître de 15 % à 20 % durant les 2 premiers cycles et se maintenir au nouveau niveau avec la poursuite du traitement.

L'effet du traitement doit être évalué par la surveillance des changements de la masse osseuse. En l'occurrence, l'interruption du traitement devrait être envisagée si la masse osseuse ne se stabilise ni n'augmente après 4 cycles (1 an) de traitement. Les sujets dont la réponse au traitement est adéquate, mais qui doivent l'interrompre pour d'autres raisons doivent être surveillés périodiquement.

Dose oubliée

Les patients doivent être informés qu'en cas d'oubli d'une dose de NOVO-ETIDRONATECAL, ils doivent prendre 1 comprimé comme ils le feraient normalement à la prise suivante. Les patients ne doivent pas doubler la dose suivante ou prendre 2 comprimés le même jour.

SURDOSAGE

L'expérience clinique de surdosage aigu d'etidronate disodique est extrêmement limitée. Chez certains sujets, on peut s'attendre à une diminution du calcium sérique à la suite d'un surdosage important. Des signes et symptômes d'hypocalcémie peuvent également se présenter chez certains d'entre eux. Des vomissements peuvent survenir chez certains. Chez une femme de 18 ans ayant ingéré une dose unique estimée à 4000 à 6000 mg (67 à 100 mg/kg) d'etidronate disodique, on a rapporté une légère hypocalcémie (7,52 mg/dL) accompagnée de paresthésie des doigts. L'hypocalcémie a cessé 6 heures après un lavage gastrique et une administration intraveineuse de gluconate de calcium. Chez une femme de 92 ans ayant reçu accidentellement 1600 mg d'etidronate disodique par jour pendant 3,5 jours, une diarrhée importante s'est manifestée et un traitement pour corriger le déséquilibre électrolytique a dû lui être administré. L'administration orale d'etidronate disodique peut causer des anomalies hématologiques chez certains sujets (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Un lavage gastrique peut éliminer le médicament non absorbé. Les mesures normales pour traiter l'hypocalcémie, y compris l'administration intraveineuse de Ca^{++} , devraient restaurer les niveaux physiologiques de calcium ionisé et soulager les signes et symptômes d'hypocalcémie. Un tel traitement s'est avéré efficace.

Du fait de l'absorption intestinale limitée du carbonate de calcium, son surdosage est peu probable. Si une hypercalcémie légère devait se produire, les signes et symptômes pourraient inclure la polydipsie, la polyurie, des nausées, des vomissements, de la constipation, des douleurs abdominales, de la faiblesse musculaire et de la confusion.

Le traitement de l'hypercalcémie comprend l'interruption du traitement par le calcium et la vitamine D. Le traitement de soutien comprend la réhydratation avec ou sans diurétiques de l'anse.

Un syndrome néphrotique et des cas de fracture ont été signalés par suite de l'administration prolongée d'un traitement quotidien continu d'etidronate à raison de 10 à 20 mg/kg/jour pendant plus de 6 mois (surdosage chronique).

Pour connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le traitement par NOVO-ETIDRONATECAL est un traitement non hormonal se composant d'etidronate disodique administré pendant 14 jours, suivi de carbonate de calcium administré pendant les 76 jours qui suivent.

Étidronate disodique : L'etidronate disodique est un bisphosphonate (diphosphonate) qui inhibe la résorption osseuse en agissant essentiellement sur les ostéoclastes. Les effets hautement

sélectifs de l'étidronate disodique sont dus à sa capacité de se fixer par adsorption à l'hydroxyapatite à la surface de l'os.

Deux mécanismes d'action contribuent à l'accroissement de la masse osseuse et au maintien de l'intégrité trabéculaire : 1) L'étidronate décroît significativement la fréquence d'activation des nouveaux cycles de remodelage osseux, et 2) L'étidronate réduit significativement la profondeur des cavités de résorption sans réduire la capacité des ostéoblastes à remplir ces cavités avec du tissu osseux normal.

Le traitement s'est avéré décroître la fréquence d'activation d'environ 50 %. Dans les essais cliniques, le ralentissement du renouvellement osseux était accompagné d'une diminution significative des phosphatases alcalines sériques après deux à quatre cycles de traitement. Une tendance à la réduction du rapport hydroxyproline/créatinine urinaire a également été observée. Ces variations sont demeurées dans les limites de la normale et n'ont pas progressé.

L'étidronate disodique n'est pas métabolisé. La quantité de médicament absorbée après une dose orale est d'environ 3,5 % de la dose. En 24 heures, approximativement la moitié de la dose absorbée est éliminée dans l'urine; le reste se fixe dans le tissu osseux d'où il est lentement éliminé. Chez l'être humain, le temps de séjour sur l'os peut varier du fait de facteurs tels que la condition métabolique spécifique et le type osseux. La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) de l'étidronate disodique varie de 1 à 6 heures. Toutefois, la demi-vie du médicament sur l'os est de plus de 90 jours. Le médicament non absorbé est éliminé intact dans les selles.

L'étidronate n'a pas d'effets défavorables sur les concentrations sériques de la parathormone ou du calcium. Chez des sujets atteints d'ostéoporose, une hyperphosphatémie passagère a été observée occasionnellement, due apparemment à une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale du phosphate provoquée par l'étidronate. Aucun effet indésirable ni manifestation clinique n'ont été reliés à l'hyperphosphatémie.

Carbonate de calcium : L'absorption du calcium s'effectue principalement dans les segments les plus proximaux de l'intestin grêle. Environ 30 % de la dose ingérée est absorbée, mais l'absorption peut être accrue par des facteurs tels que la prise de vitamine D ou d'un de ses métabolites. L'élimination urinaire du calcium est le résultat net de la quantité filtrée et de la quantité réabsorbée. Le calcium non absorbé est éliminé dans les selles.

Le schéma posologique du traitement cyclique par l'étidronate disodique et le calcium a pour but de supprimer l'activité de résorption des ostéoclastes tout en permettant à la formation osseuse de se produire normalement durant le reste du cycle de remodelage. Par conséquent, une période de 14 jours d'administration orale d'étidronate est suivie de 76 jours d'administration de suppléments de calcium.

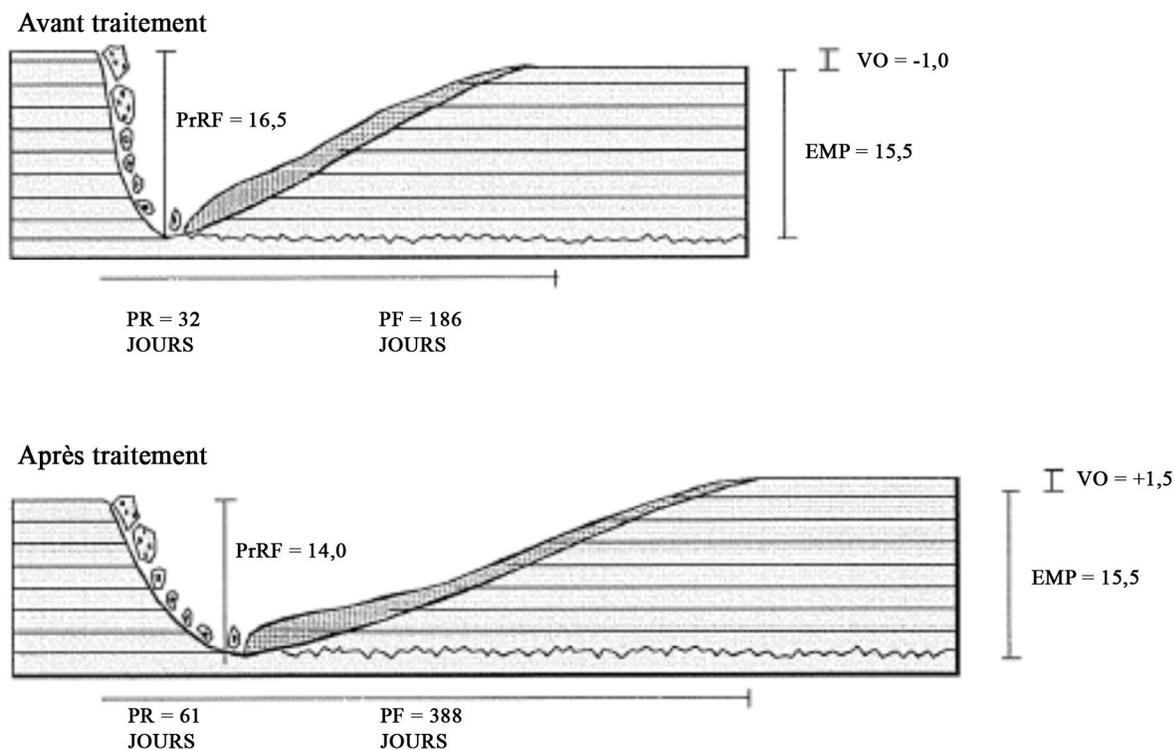


Figure 1. Reconstruction opérée par les cycles de remodelage osseux au bout de 60 semaines chez les sujets ayant reçu du calcium (en haut) ou un traitement cyclique d'etidronate (en bas). Des biopsies ont été pratiquées au début de l'étude ainsi qu'après 60 semaines de traitement. Les prélèvements ont ensuite été soumis à une analyse par la méthode d'Eriksen (1). PR : période de résorption; PF : période de formation; PrRF : profondeur de résorption finale; EMP : épaisseur moyenne de la paroi osseuse; VO : variation osseuse (bilan des unités de remodelage osseux).

La figure 1 montre la reconstruction opérée par le cycle de remodelage chez les sujets après 60 semaines d'administration de calcium seul ou de traitement cyclique par l'etidronate. Plusieurs aspects sont évidents chez le groupe traité par l'etidronate, en ce qui concerne la diminution de la vitesse de renouvellement osseux et la profondeur de résorption durant le remodelage osseux.

Premièrement, le cycle de remodelage entier est prolongé, entraînant une vitesse de résorption et de formation plus lente, ce qui a pour résultat un plus petit nombre de sites de remodelage osseux global. Cela produit un accroissement du volume tissulaire osseux global à mesure que les cavités de remodelage sont comblées, et explique largement les augmentations cliniquement pertinentes dans la masse osseuse et la protection contre les fractures qui ont été observées.

Deuxièmement, le nombre de manifestations de résorption prenant place à un moment ou un autre dans le squelette se trouve à diminuer. La réduction du nombre de cavités de résorption entraîne une diminution du risque de perforation trabéculaire et de défauts générateurs de contraintes localisées, ce qui améliore la solidité osseuse générale davantage que du seul fait de l'augmentation de la masse osseuse en soi.

Enfin, il se produit une réduction de la profondeur de résorption finale (PrRF) chez les sujets traités par l'étidronate, avec maintien d'une quantité normale de nouvelle formation osseuse (épaisseur moyenne de la paroi, EMP). Par conséquent, le bilan de résorption et de formation passe de négatif (-1 micromètre) à positif (+1,5 micromètre), de sorte qu'il n'y a plus de raréfaction osseuse avec chaque phase de remodelage. Ce phénomène contrecarre efficacement le déséquilibre osseux qui se produit avec la ménopause, processus faisant par ailleurs partie de la pathogenèse de l'ostéoporose postménopausique.

Dans l'ensemble, ces constatations expliquent largement les résultats cliniques du traitement cyclique par l'étidronate, traitement qui entraîne une modulation salutaire du processus de renouvellement osseux.

Il faut toutefois noter que dans les analyses de ces constatations et d'autres données, il est devenu apparent que la durée du processus de résorption et de formation chez ces populations de patients est en général plus longue que les phases d'étidronate et de calcium du traitement cyclique par l'étidronate disodique et le calcium. En se référant de nouveau à la figure 1, on constate que la période de résorption était de 32 jours chez le groupe témoin recevant du calcium, la formation demandant 186 jours; ces deux périodes étant plus longues que les 14 et 76 jours utilisés pour l'administration d'étidronate et de calcium, respectivement. Il est par conséquent évident que l'usage intermittent de ce modulateur du métabolisme osseux n'exige pas l'appariement exact des cycles individuels de remodelage pour produire les accroissements de la masse osseuse observés et le maintien de la qualité osseuse.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver le traitement NOVO-ETIDRONATECAL entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le traitement de 90 jours par NOVO-ETIDRONATECAL est présenté sous forme de système de distribution par unités, comportant un feuillet de renseignements destinés au patient, un aide-mémoire pour le renouvellement de l'ordonnance et 5 plaquettes alvéolées contenant les comprimés. La première plaquette alvéolée contient un approvisionnement de 14 comprimés rainurés blancs, en forme de capsule, contenant 400 mg d'étidronate disodique, portant 2 « N » sur le côté rainuré et l'inscription « 400 » de l'autre côté. Les 4 autres plaquettes alvéolées contiennent un approvisionnement de 76 jours, soit 76 comprimés bleus en forme de capsule renfermant 1 250 mg de carbonate de calcium et procurant chacun 500 mg de calcium élémentaire. Chaque comprimé porte l'inscription « N » d'un côté et « 500 » de l'autre. Le conditionnement de NOVO-ETIDRONATECAL offre au patient de nombreux avantages. Les comprimés sont emballés séparément et les instructions pour le patient aident ce dernier à observer l'administration cyclique. Ne les remettre que dans leur emballage original, afin d'aider

les patients à éviter l'ingestion concomitante de carbonate de calcium et d'etidronate disodique, ce qui entraverait l'absorption de l'etidronate.

Chaque comprimé d'etidronate disodique contient les ingrédients non médicinaux suivants : amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, povidone et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé de carbonate de calcium contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium d'origine végétale.

Les comprimés d'etidronate disodique et les comprimés de carbonate de calcium sont tous deux exempts de lactose.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

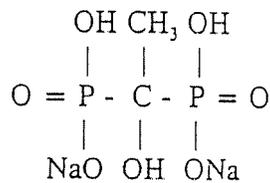
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

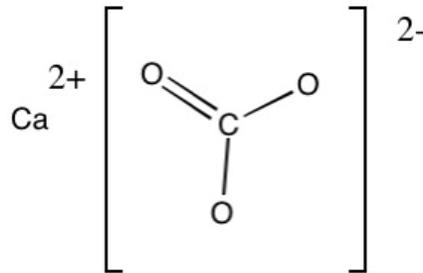
Dénomination commune : Étidronate disodique
Carbonate de calcium

Dénomination systématique :
acide (1-hydroxyéthylidène)bisphosphonique, sel disodique ou
dihydrogène (1-hydroxyéthylidène)bisphosphonate disodique
et
Carbonate de calcium

Formule moléculaire : Étidronate disodique



Carbonate de calcium



Masse moléculaire : Étidronate disodique : 249,99 g/mol
Carbonate de calcium : 100 g/mol

Propriétés physicochimiques : L'étidronate disodique est une poudre blanche, très soluble dans l'eau, mais insoluble dans la plupart des autres solvants. Lorsque la température dépasse 250 °C, l'étidronate disodique subit une décomposition thermique.

Le carbonate de calcium est une poudre microcristalline blanche, inodore et insipide. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, mais il est soluble dans les acides dilués.

ESSAIS CLINIQUES

L'objectif de cette étude en insu, à répartition aléatoire et à deux croisements était d'évaluer la biodisponibilité comparative de Novo-EtidronateCal (étidronate disodique) en comprimés de 400 mg (Teva Canada Limitée) et de DIDROCAL[®] (étidronate disodique) en comprimés de 400 mg (Proctor & Gamble Pharmaceuticals Canada, Inc.) après l'administration d'une seule dose à 94 sujets en bonne santé, non fumeurs et à jeun. Le tableau ci-dessous présente un résumé des données sur la biodisponibilité.

RÉSUMÉ DES PARAMÈTRES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Acide étidronique (1 × 400 mg) D'après les données mesurées Non corrigées en fonction de la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	Produit testé*	Produit de référence†	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance (IC ₉₀ %)
ASC _T (ng*h/mL)	877,2 1 131,0 (82)	862,8 1 130,7 (82)	101,67	91,93 – 112,45
ASC _I (ng*h/mL)	910,3 1 186,6 (81)	907,7 1 173,3 (81)	100,28	90,88 – 110,65
C _{max} (ng/mL)	298,6 371,6 (72)	279,7 365,5 (79)	106,77	94,94 – 120,09
t _{max} [§] (h)	1,50 (78)	1,51 (72)		
t _½ [§] (h)	2,32 (81)	2,53 (90)		

* Novo-EtidronateCal (étidronate disodique) en comprimés de 400 mg (Teva Canada Limitée).

† DIDROCAL[®] (étidronate disodique) en comprimés de 400 mg (Proctor & Gamble Pharmaceuticals Canada, Inc. achetés au Canada).

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV).

Traitement de l'ostéoporose postménopausique

Dans le cadre d'essais cliniques contrôlés par placebo d'une durée de 3 ans, près de 500 patientes présentant une ostéoporose postménopausique établie ont fait l'objet d'examen. Environ 80 % des patientes recevant le traitement cyclique par l'étidronate disodique et le calcium ont répondu au traitement, la réponse étant définie comme une augmentation de la masse osseuse des vertèbres (figure 2).

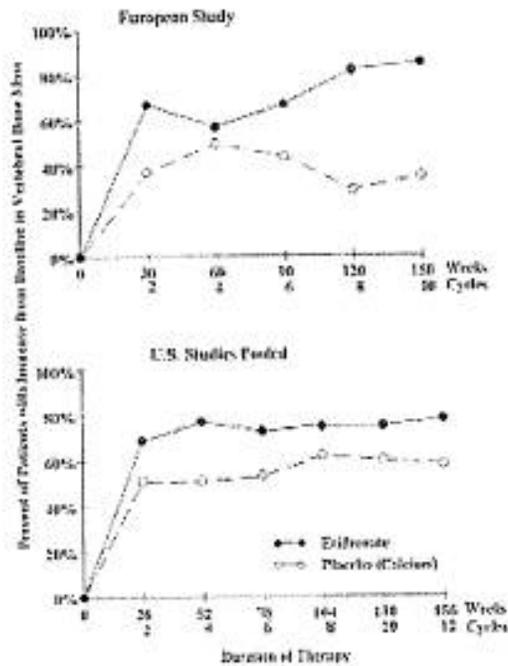


Figure 2. Répondantes au traitement de l'ostéoporose.

Une augmentation significative ($p < 0,05$) de la masse des vertèbres des patientes recevant le traitement cyclique par l'étidronate disodique et le calcium a été obtenue en une année (quatre cycles) (7) dans les études réalisées aux États-Unis (figure 3).

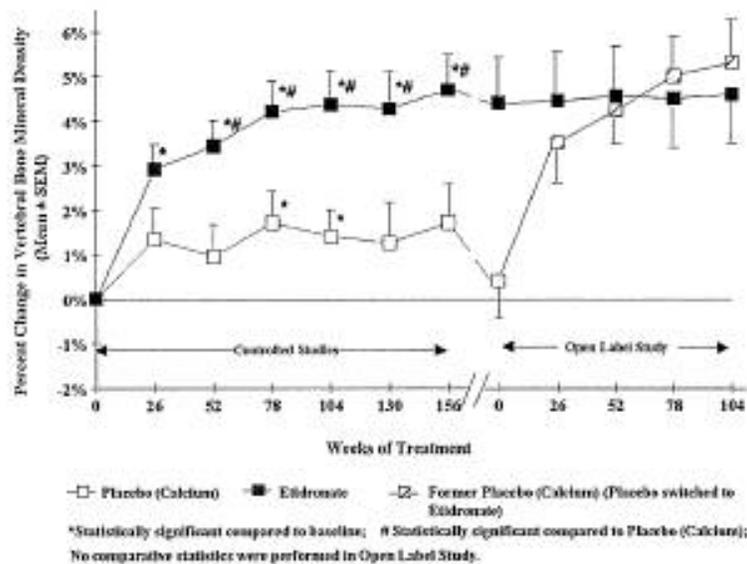


Figure 3. Augmentation de la masse osseuse dans le cadre des études menées aux États-Unis.

Après trois ans de traitement, les augmentations observées étaient en moyenne de 4 % à 5 % au-dessus des valeurs initiales (8). Les résultats des études menées en Europe étaient similaires (9). Les augmentations se sont maintenues chez les patients inscrits à des études ouvertes sur le traitement par l'étidronate, et ce, jusqu'à deux ans de plus (10, 11). Dans le cadre de ces études ouvertes, d'anciens patients témoins ont accusé une augmentation de la masse osseuse vertébrale similaire à celle obtenue chez des patients traités par l'étidronate dans le cadre d'essais contrôlés par placebo.

La figure 4 témoigne de l'utilité d'un traitement prolongé. Bien qu'il puisse sembler, d'après les données sur la masse osseuse moyenne (figure 3), que l'effet du traitement cyclique par l'étidronate disodique et le calcium plafonne après 12 à 18 mois, il est important de considérer chaque patiente en particulier et de tenir compte du nombre de patientes ayant obtenu un gain de masse osseuse significatif sur le plan clinique.

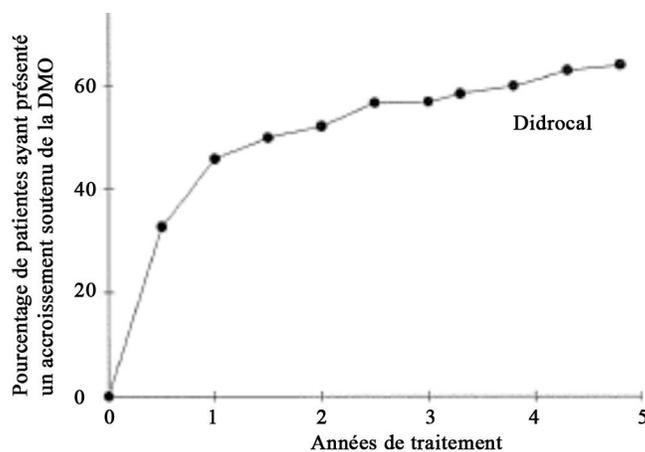


Figure 4. Gain de masse osseuse cliniquement significatif par suite du traitement cyclique par l'étidronate disodique et le calcium.

Au cours de la période comprise entre, d'une part les 12^e et 18^e mois de traitement et, d'autre part, la 5^e année, on observe une augmentation graduelle, mais constante du nombre de patientes ayant obtenu un gain soutenu de masse osseuse (défini comme étant un gain d'au moins 3 %). Ce gain maintenu de DMO est considéré comme significatif sur le plan clinique. Sur environ les deux tiers des patientes ayant obtenu un gain soutenu de la DMO au bout des cinq années de traitement, 10 % à 15 % d'entre elles ont obtenu ce degré de réponse uniquement après un traitement de plus de deux ans.

Il ne s'est produit aucun changement significatif de la teneur minérale osseuse du radius distal ou de la diaphyse du radius dans aucun des groupes de traitement, et ce, jusqu'à cinq ans de traitement.

Dans le cadre des études menées aux États-Unis, la masse osseuse a également été mesurée dans trois zones de la hanche : le trochanter, le triangle de Ward et le col fémoral. La prise de suppléments de calcium n'a pas pu freiner la raréfaction osseuse dans ces zones. Cependant, le

traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium a entraîné une augmentation de 1 % à 4 % de la masse osseuse dans ces trois régions de la hanche (8). Pour ce qui est du trochanter, ce gain était statistiquement significatif par rapport au placebo ($p < 0,05$). Ces gains se sont maintenus jusqu'à cinq ans.

Dans le cadre d'une étude de trois ans contrôlée par placebo (étude européenne) menée auprès de patients atteints d'ostéoporose avancée, le traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium a entraîné une réduction statistiquement significative de l'évolution des déformations vertébrales (-60 % comparativement aux patients prenant uniquement des suppléments de calcium). Dans le cadre de deux études à répartition aléatoire, contrôlées, de trois ans et de plus grande envergure menées aux États-Unis auprès de patients qui prenaient initialement des suppléments de calcium, ceux qui ont reçu le traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium ont présenté une fréquence et un taux de fractures vertébrales inférieurs par rapport à ceux ayant reçu un placebo, mais ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Cependant, parmi les patients de ces études qui présentaient une ostéoporose avancée et un risque accru de fracture (c.-à-d. ceux présentant une masse osseuse vertébrale de $> 2,67$ écarts types en deçà de la normale pour une femme de 35 ans ainsi que > 2 fractures vertébrales) pendant les 3 années de traitement, ceux qui ont reçu le traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium ont été plus nombreux à être protégés contre les fractures vertébrales que ceux qui n'ont pris que des suppléments de calcium (figure 5).

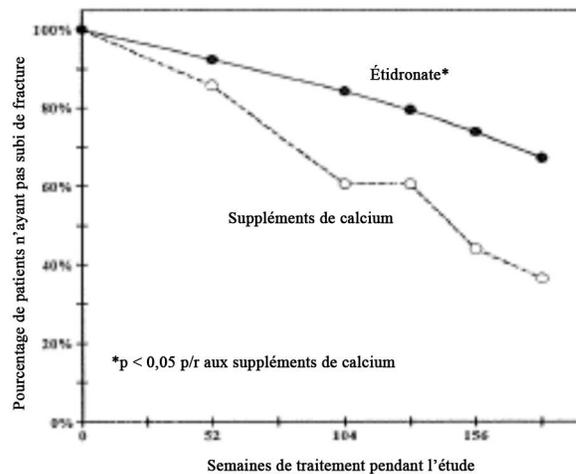


Figure 5. Prévention des fractures pendant le traitement
Estimations basées sur des tables de survie – Population à risque élevé aux É.-U.

Après trois ans de traitement, deux tiers des sujets prenant des suppléments de calcium ont subi des fractures au moins une fois, alors que moins d'un tiers de ceux ayant reçu un traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium n'ont subi aucune fracture du tout. Cette différence est statistiquement significative.

Prévention de l'ostéoporose postménopausique

Quatre études à double insu contrôlées par placebo d'une durée de deux ans ont été menées afin d'évaluer les effets du traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium sur la densité minérale osseuse (DMO) des vertèbres de 365 femmes ménopausées depuis peu (1-10 ans). En faveur du groupe traité, la différence moyenne de la DMO vertébrale entre le groupe traité et le groupe sous placebo à la fin des deux années allait de 2,5 % à 3,9 % (12, 13, 14, 15).

La prévention de l'importante raréfaction osseuse qui survient souvent tout juste après la ménopause constitue le principal objectif du traitement. Dans l'une des quatre études menées, les patientes ont été stratifiées en fonction du nombre d'années depuis l'apparition de la ménopause. La première strate comprenait 43 patientes ménopausées depuis 1 à 3 ans; 21 ont reçu le placebo et les 22 autres ont reçu le traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium. À la fin des deux années, le groupe qui recevait le traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium accusait un gain de 1,7 eu égard à la DMO vertébrale, alors que dans le groupe sous placebo, on constatait une perte de 3,3 %, un taux confirmant la présence d'une ostéoporose postménopausique évolutive. La différence moyenne de DMO vertébrale entre les groupes était de 5,0 %, ce qui est statistiquement significatif ($p < 0,001$). Au sein d'une population d'étude qui, en l'absence de traitement, aurait accusé une perte osseuse rapide (diminution $> 1 \%$ /an), cette différence positive due au traitement indique que l'intervention précoce est une mesure efficace.

Prévention de l'ostéoporose causée par la corticothérapie

Le traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium est également efficace pour la prévention de la perte osseuse due à l'administration chronique de doses élevées de corticostéroïdes. Dans le cadre de deux études multicentriques à double insu contrôlées par placebo (canadienne et européenne) d'une durée de un an et menées chez des patients ayant récemment commencé une corticothérapie à doses élevées (dose orale moyenne : 37,5 mg/jour de prednisone ou l'équivalent), la densité minérale osseuse de la colonne lombaire et de la hanche s'est maintenue au sein du groupe qui recevait le traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium, alors que les patients sous placebo n'ont eu de cesse de voir leur DMO diminuer (21, 22). Le tableau suivant résume les résultats concernant le pourcentage de variation de la DMO de la colonne lombaire entre le début de l'étude et la 52^e semaine, en fonction de l'étude et des sous-populations (sexe et statut ménopausique). De plus, on présente également les données regroupées pour chaque sous-population ainsi que pour la population globale des deux études.

DMO de la colonne lombaire : Pourcentage de variation moyen entre le début de l'étude et la 52^e semaine chez les patients sous corticothérapie (en fonction de l'étude et de la strate)					
Strate	Étude	Placebo ^a	Étidronate ^a	Différence ^b	Valeur de <i>p</i> ^b
Hommes	Canadiens	-2,62 ± 1,03 (23)	-0,12 ± 0,73 (18)	2,50 ± 1,34	0,069
	Européens	-2,69 ± 1,40 (19)	0,27 ± 1,39 (16)	2,95 ± 1,99	0,147
	Regroupés	-2,65 ± 0,84 (42)	0,06 ± 0,75 (34)	2,71 ± 1,16	0,022
Femmes en préménopause	Canadiens	-4,57 ± 1,22 (8)	-0,10 ± 0,98 (7)	4,47 ± 1,60	0,015
	Européens	-3,08 ± 1,39 (7)	-0,96 ± 0,82 (9)	2,12 ± 1,54	0,190
	Regroupés	-3,87 ± 0,91 (15)	-0,58 ± 0,62 (16)	3,26 ± 1,11	0,007
Femmes ménopausées	Canadiens	-3,33 ± 0,87 (31)	1,23 ± 0,87 (29)	4,56 ± 1,24	0,001
	Européens	-2,78 ± 0,70 (27)	0,78 ± 0,80 (25)	3,55 ± 1,05	0,001
	Regroupés	3,07 ± 0,56 (58)	1,02 ± 0,59 (54)	4,09 ± 0,82	< 0,001
Ensemble	Canadiens	-3,23 ± 0,60 (62)	0,61 ± 0,54 (54)	3,72 ± 0,88	0,023
	Européens	-2,79 ± 0,63 (53)	0,30 ± 0,61 (50)	3,00 ± 0,84	0,004
	Regroupés	-3,02 ± 0,43 (115)	0,46 ± 0,41 (104)	3,48 ± 0,60	< 0,001

^a Les données sont présentées sous forme de moyenne ± É.T.; le nombre entre parenthèses correspond au nombre de patients.

^b Les données sont une estimation de la différence moyenne due au traitement ± É.T., avec valeur de *p*
Analyse unilatérale de la variance (études individuelles)
Analyse bilatérale de la variance (analyse regroupée)

Les résultats indiquent une similarité des effets du traitement entre les deux études, pour chacune des trois sous-populations examinées. L'analyse des données regroupées a également révélé que le traitement cyclique par l'étidronate disodique et le calcium avaient produit un effet thérapeutique significatif dans les trois sous-populations. L'ampleur de la réponse au traitement était plus prononcée chez les femmes ménopausées, probablement en raison du remodelage osseux accru causé par la ménopause.

L'analyse des données regroupées provenant des deux études indique également que l'effet thérapeutique du traitement cyclique par l'étidronate disodique et le calcium est significatif au niveau de la hanche, ce dont témoigne le fait qu'en ce qui a trait au col fémoral et au trochanter, la différence entre la DMO observée chez les patients ayant reçu le traitement cyclique par l'étidronate disodique et le calcium et ceux ayant reçu le placebo est de 1,6 % (*p* = 0,016) et 2,4 % (*p* = 0,002) respectivement.

Toutes les patientes ayant subi des fractures atraumatiques au cours de l'étude canadienne sur la prévention de l'ostéoporose causée par la corticothérapie étaient déjà ménopausées. Même s'il ne s'agit pas d'une réduction significative sur le plan statistique, les femmes ménopausées sous étidronate disodique et carbonate de calcium ont été moins nombreuses que celles sous placebo à subir de nouvelles fractures vertébrales, la différence observée représentant en l'occurrence une réduction cliniquement significative de 85 % (23). En outre, les femmes ménopausées ayant pris les comprimés d'étidronate disodique et de carbonate de calcium ont présenté 94 % (*p* < 0,05) moins de fractures vertébrales que celles ayant reçu le placebo.

Autres

L'activité pharmacologique de l'édidonate (mesurée par la variation des taux sériques de la phosphatase alcaline) et ses effets cliniques (c.-à-d. sur la densité minérale osseuse vertébrale) diminuent relativement rapidement après l'arrêt du traitement.

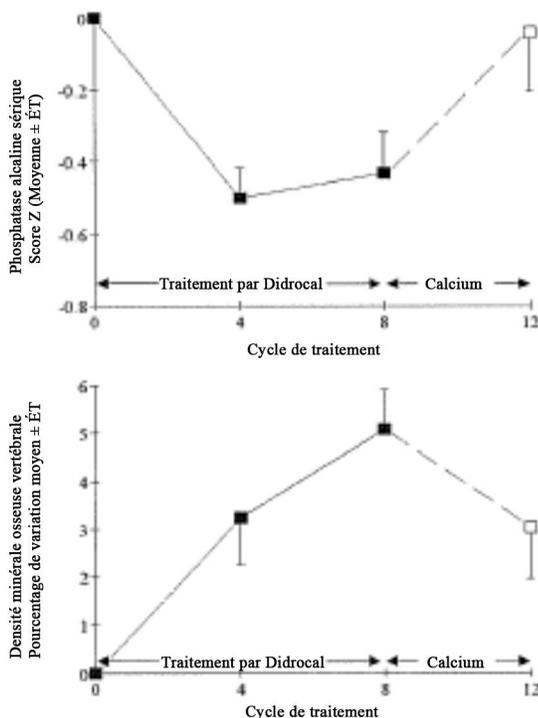


Figure 6. Pharmacodynamie du schéma cyclique (traitement cyclique par l'édidonate disodique et le calcium)

Comme le montre la figure 6, la diminution des taux sériques de phosphatase alcaline s'est maintenue chez les patientes suivant le traitement cyclique par l'édidonate disodique et le calcium, mais ils sont retournés à leur valeur initiale dans les 12 mois suivant l'arrêt du traitement. La densité minérale osseuse a diminué chez les patients ayant cessé le traitement cyclique par l'édidonate disodique et le calcium et ayant reçu uniquement des suppléments de calcium. Ces données indiquent une réduction des effets pharmacologiques et cliniques dans l'année suivant l'arrêt du traitement cyclique par l'édidonate disodique et le calcium.

Des biopsies osseuses de la crête iliaque ont été effectuées chez plus de 100 patients qui suivaient un traitement cyclique par l'édidonate dans le cadre d'essais cliniques. La figure 7 présente les résultats de biopsies sur sept ans.

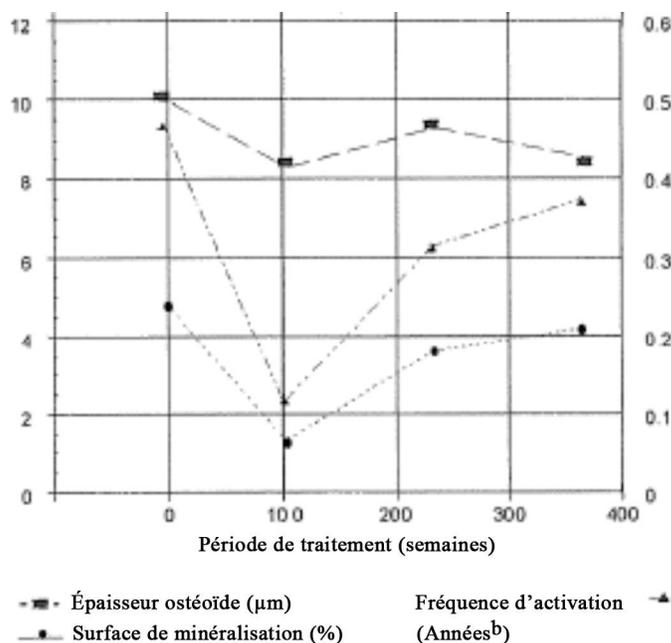


Figure 7. Paramètres histomorphométriques pendant les sept années de traitement intermittent.

L'analyse histomorphométrique des échantillons de biopsie indique que le traitement entraîne une légère suppression du renouvellement osseux (diminution de la fréquence d'activation d'environ 50 %). L'effet maximal du traitement sur le renouvellement osseux se produit en huit cycles (deux ans) de traitement, après quoi le renouvellement retourne aux niveaux préthérapeutiques, même avec la poursuite du traitement. L'épaisseur ostéoïde, ayant diminué au début puis ayant augmenté parallèlement au renouvellement osseux, avait tendance à se stabiliser au fur et à mesure que les conditions de l'état d'équilibre étaient atteintes. La surface de minéralisation s'est elle aussi retrouvée à un niveau accru au bout de sept ans, ce qui témoigne de la minéralisation active de l'os nouvellement formé.

D'après les données provenant de biopsies osseuses, la fréquence d'anomalies histomorphométriques n'est pas plus élevée chez les patients ayant reçu jusqu'à 10 cycles (2-3 ans) que chez les patients témoins. Le nombre d'anomalies durant le traitement à long terme, jusqu'à sept ans, n'a généralement pas dépassé l'intervalle initial. Après 240 semaines de traitement (5 ans), une augmentation du nombre d'anomalies a été notée parallèlement à l'augmentation du renouvellement osseux, par suite duquel, s'attendait-on, l'épaisseur ostéoïde allait augmenter. Ces changements n'ont été associés à aucune conséquence clinique et en aucun temps n'a-t-on observé de cas d'ostéomalacie généralisée. D'autres études ont démontré que le tissu ostéoïde, qui croît notablement à raison de doses quotidiennes chroniques de 10-20 mg/kg, se minéralise normalement après le traitement.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'absorption d'etidronate disodique administré par voie orale est faible, soit environ 3,5 % de la dose. D'après la pharmacocinétique non compartimentale chez des sujets humains en bonne santé, la demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) de l'etidronate disodique est comprise entre une et six heures. Lors de la phase initiale, le médicament est rapidement éliminé de la circulation par excrétion rénale et chimisorption sur les surfaces des cristaux minéraux (hydroxyapatite) de l'os. Au fur et à mesure que la concentration plasmatique diminue, il se produit une désorption de l'etidronate des surfaces inactives et des surfaces résorptives de l'os. Sur les surfaces subissant une formation active, l'etidronate devient piégé dans l'os nouvellement minéralisé. Environ la moitié de cette fraction retenue est lentement libérée par diffusion passive (3, 4). Le reste demeure dans un état apparemment inactif, à moins qu'il ne soit libéré lors d'un cycle de remodelage subséquent. La durée de rétention varie en fonction de la vitesse de renouvellement et peut être comprise entre 2 ans pour l'os trabéculaire et 10 ans ou plus pour l'os cortical.

La base pharmacologique de l'efficacité de l'etidronate repose sur le fait que tout en demeurant sur les surfaces osseuses, l'etidronate diminue la capacité fonctionnelle des ostéoclastes à résorber l'os. Lors de l'administration cyclique répétée, de la manière décrite dans le présent document, il se produit une réduction d'environ 50 % de la vitesse du renouvellement osseux (5), ce qui est similaire à celle obtenue pendant l'hormonothérapie substitutive. La diminution du renouvellement osseux s'accompagne d'une réduction correspondante du taux de recrutement des ostéoclastes, ce qui diminue le risque de perforation des minces travées et la perte permanente de l'os spongieux. La diminution du renouvellement osseux entraîne également une légère augmentation de la masse osseuse (6), laquelle est responsable de la plus grande partie de l'augmentation initiale de la densité osseuse mesurée. En outre, il a été démontré que l'etidronate diminuait la profondeur de la résorption osseuse d'environ 10 % (5), ce qui réduit davantage le risque de perforation. Enfin, étant donné que la profondeur de résorption diminue et que l'épaisseur des sites de formation terminés est inchangée, le remodelage se traduit par un bilan osseux positif. Ensemble, l'augmentation de la densité osseuse accrue, la diminution du risque de perforation trabéculaire et le bilan osseux positif font que la solidité biomécanique de l'os est maintenue, ce qui diminue en retour le risque de fracture.

TOXICOLOGIE

La toxicité orale aiguë de l'etidronate disodique est faible. La DL orale est d'environ 1 300 mg/kg chez le rat; la dose qui cause des vomissements chez le chien est d'environ 85 mg/kg.

Aucun effet indésirable significatif n'a été observé chez le rat et le chien dont l'alimentation contenait jusqu'à 1 % d'etidronate disodique pendant deux ans, mise à part une anémie microcytaire, hypochrome spontanément résolutive chez le chien pendant les six premiers mois de l'étude. Chez le rat traité par gavage pendant un an à raison de doses allant jusqu'à 216 mg/kg, le principal effet a été un prolongement des effets pharmacologiques sur le squelette

à la suite de l'administration continue à long terme, ainsi que d'effets secondaires subséquents sur les systèmes organiques.

La présence physique du médicament sur les surfaces osseuses, qui résulte de l'administration prolongée de fortes doses (comme on en administre quotidiennement dans les études toxicologiques), peut entraîner une inhibition de la minéralisation. Dans le cadre d'une étude de deux ans menée chez le chien, une année s'est écoulée avant qu'on observe une inhibition de la minéralisation par suite d'un traitement quotidien continu à raison de 0,5 mg/kg. Cette exposition est 16 fois plus élevée que celle observée après administration de doses cliniques quotidiennes moyennes d'etidronate sous forme d'un traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium. Cette exposition n'est que de 2,5 fois supérieure à celle produite par l'administration de doses cliniques quotidiennes d'etidronate sur une période de deux semaines, mais étant donné qu'il a fallu une année d'administration quotidienne pour produire cette inhibition de la minéralisation chez le chien, il est très peu probable qu'une inhibition de la minéralisation se produise pendant les deux semaines du traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium.

Par suite de l'administration quotidienne d'etidronate pendant un an à raison de 2 mg/kg/jour ou plus (66 fois ou plus l'exposition quotidienne clinique moyenne), l'effet pharmacologique du médicament est devenu suffisamment important pour que le renouvellement osseux chute à des valeurs proches de zéro. Dans ce cadre, des fractures spontanées sont survenues chez des chiens ayant reçu de l'etidronate disodique à raison de 2 mg/kg par voie sous-cutanée pendant une année et par voie orale à raison de 100 mg/jour pendant deux ans. Cette dernière posologie représentait 53 fois la dose clinique quotidienne moyenne. Les fractures ont guéri normalement lorsque le traitement médicamenteux a été interrompu.

Sauf dans le cas de ceux qui ont reçu 5 mg/kg/jour, aucune différence significative n'a été observée dans le cadre de deux études sur la guérison des fractures entre les animaux ayant reçu le médicament pendant 20 semaines et les animaux témoins relativement au paramètre d'importance clinique qu'est la solidité osseuse (167 fois la dose clinique quotidienne moyenne). Un retard de la guérison radiographique a été noté dans le modèle de cals (Lenehan) à la dose de 0,5 mg/kg/jour (16 fois la dose clinique quotidienne moyenne), mais comme on l'a mentionné précédemment, ce retard n'a entraîné aucune altération de la solidité osseuse.

La solidité biomécanique des os des animaux traités par l'etidronate a été testée dans divers modèles animaux (animaux intacts, ovariectomisés, soumis à une dénervation et traités par des stéroïdes) à l'aide de divers tests biomécaniques (essai de flexion en trois ou quatre points, compression ou torsion) sur un large intervalle posologique d'etidronate (0,1-40 mg/kg/jour). Sauf dans le cas de ceux qui ont reçu la plus forte dose évaluée (40 mg/kg/jour, soit 1333 fois la dose clinique quotidienne moyenne), la solidité osseuse observée chez les animaux ayant reçu l'etidronate par voie sous-cutanée était, dans chaque essai biomécanique respectif, supérieure ou égale à celle observée chez les animaux témoins.

Altération de la fécondité

Dans le cadre d'études précliniques, aucun effet indésirable sur la fécondité n'a été observé à raison de doses orales allant jusqu'à 300 mg/kg (35 fois la dose humaine). Les études sur l'étidronate disodique administré à des rats ont révélé une diminution de la fécondité lorsque les doses orales étaient de 500 mg/kg (60 fois la dose humaine) ou plus. Ces doses ont également causé une toxicité générale chez le rat.

Mutagenèse et carcinogénèse

Une étude de deux ans sur l'alimentation du rat et cinq épreuves de mutagénicité (test de létalité dominante chez la souris, deux tests de mutation ponctuelle dans des microsomes de *Salmonella*, test du micronoyau dans les cellules de la moelle osseuse du hamster chinois et test de mutation ponctuelle *in vitro* chez *Saccharomyces cerevisiae* MP-1) indiquent que l'étidronate 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 Mineral Res* 1992; 7:513-522.
4. Geddes AD, et al. Bisphosphonates: Structure-activity relationships and therapeutic implications. Dans : *Bone and Mineral Research*/8, Elsevier Science By, Heersche JNM and Kanis JA, édés, 1994, p. 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 (résumé n° 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 (résumé n° 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;54:355.
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 of 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 d'ACT ETIDROCAL par Actavis Pharma Company, Mississauga (Ontario) Canada. Date de révision : 12 avril 2017.
26. Étude de biodisponibilité comparative par l'administration d'une seule dose de l'une des deux formulations des comprimés d'etidronate disodique à 400 mg, à des sujets à jeun. Données internes de Teva Canada Limitée.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr NOVO-ETIDRONATECAL Comprimés d'etidronate disodique et comprimés de carbonate de calcium

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de NOVO-ETIDRONATECAL 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 NOVO-ETIDRONATECAL. 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 ou prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.
- Prévention de l'ostéoporose induite par la corticothérapie.

Les effets de ce médicament

Pour bien comprendre comment agit le traitement par NOVO-ETIDRONATECAL, vous devez d'abord comprendre comment s'est produite la diminution de votre masse osseuse.

L'os est un tissu vivant en constant renouvellement au sein de l'organisme. Au cours de ce processus normal, votre corps élimine le tissu osseux âgé et le remplace par du nouveau. Après la ménopause, le corps subit plusieurs changements, l'un d'entre eux étant qu'il élimine parfois plus de tissu osseux qu'il n'en forme. La raréfaction osseuse qui s'ensuit peut mener à l'ostéoporose, une maladie au cours de laquelle les os s'amincissent et deviennent plus faibles, ce qui les prédispose aux fractures. Au fur et à mesure que leurs os s'affaiblissent, les personnes atteintes d'ostéoporose peuvent subir des fractures, éprouver de la douleur, perdre quelques centimètres et avoir le dos voûté.

Au début de la maladie, l'ostéoporose est « silencieuse », c'est-à-dire qu'elle ne provoque pas de symptômes. Avec le temps toutefois, la raréfaction osseuse atteint des proportions critiques, parfois jusqu'à 30 %-40 %. À ce stade, les os deviennent faibles et peuvent se fracturer à la suite d'une simple petite chute ou des activités courantes de la vie. Les fractures rachidiennes (c.-à-d. les fractures de la colonne vertébrale) causées par l'ostéoporose sont très courantes.

Souvent, ces fractures causent des douleurs dans le dos et se soldent par une perte de quelques centimètres ainsi que par un dos voûté. L'organisme est incapable de restaurer les fractures rachidiennes.

L'ostéoporose peut également causer des fractures de la hanche ou du poignet. Les fractures de la hanche peuvent nécessiter une hospitalisation et entraîner une certaine incapacité à vaquer à vos occupations quotidiennes.

L'ostéoporose peut être causée par la corticothérapie. Les corticostéroïdes sont des médicaments qui sont prescrits pour traiter diverses affections, comme l'asthme et la polyarthrite rhumatoïde.

Les médecins ont évalué les effets du traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium lors d'études à long terme menées chez des femmes atteintes d'ostéoporose. Ils ont constaté que ce traitement *augmentait* avec succès la masse osseuse dans la colonne. Or, après la ménopause, les femmes qui ne reçoivent pas de traitement peuvent *perdre* une certaine quantité de masse osseuse chaque année. Cette déperdition rend les os plus fragiles et les prédispose aux fractures.

Comme on ignore pendant combien de temps le traitement par NOVO-ETIDRONATECAL doit être administré, vous devriez discuter régulièrement de la poursuite du traitement avec votre médecin, afin d'évaluer si NOVO-ETIDRONATECAL vous convient toujours.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

NOVO-ETIDRONATECAL ne convient pas à tout le monde. Ne prenez pas NOVO-ETIDRONATECAL si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à ce médicament (p. ex., éruptions cutanées, difficulté à respirer) ou à l'un de ses ingrédients (voir ci-dessous) ;
- vous souffrez d'ostéomalacie non résolue (un ramollissement des os dû à une carence en vitamine D).

Les ingrédients médicinaux sont :

L'etidronate disodique et le carbonate de calcium.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Chaque comprimé d'etidronate disodique contient les ingrédients suivants : cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, povidone et stéarate de magnésium.

Chaque comprimé de carbonate de calcium contient les ingrédients suivants : acide stéarique, AD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, polyéthylène glycol, silice et stéarate de magnésium d'origine végétale.

Aucun des deux comprimés ne contient de lactose.

Les formes pharmaceutiques sont :

Le traitement par NOVO-ETIDRONATECAL suit un schéma cyclique de 90 jours. La boîte contient :

- 1 plaquette renfermant 14 comprimés blancs de 400 mg d'etidronate disodique ;
- 4 plaquettes renfermant au total 76 comprimés bleus de 1250 mg de carbonate de calcium (contenant chacun l'équivalent de 500 mg de calcium élémentaire) ;
- 1 feuillet de renseignements destinés au patient ;
- 1 aide-mémoire pour le renouvellement de l'ordonnance.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser NOVO-ETIDRONATECAL si :

- vous souffrez d'ostéomalacie non résolue (un ramollissement des os dû à une carence en vitamine D) ;
- vous avez des antécédents de pierres aux reins ou de troubles rénaux ;
- vous êtes enceinte ou vous allaitez. NOVO-ETIDRONATECAL ne doit pas être administré durant la grossesse ou l'allaitement.
- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients. Dans ce cas, vous ne devez pas prendre NOVO-ETIDRONATECAL.
- vous avez des plaies dans la bouche, ce qui pourrait entraîner une ostéonécrose de la mâchoire.

Votre médecin pourrait vérifier si :

- vous fumez;
- vous avez ou avez eu une affection des dents ou des gencives;
- vous portez des dentiers qui sont mal ajustés;
- vous présentez d'autres maladies concomitantes, comme un faible nombre de globules rouges (anémie);
- votre sang ne peut coaguler normalement (formation de caillots).

Si tel est le cas, votre médecin pourrait vous dire de suspendre votre traitement par NOVO-ETIDRONATECAL jusqu'à ce que toutes vos plaies buccales soient guéries.

- vous prenez de la warfarine ;
- vous prenez de la tétracycline ;
- vous souffrez d'un trouble gastro-intestinal qui vous prédispose à la diarrhée (p. ex., maladie de Crohn, colite, syndrome du côlon irritable, empoisonnement alimentaire) ;

- vous présentez l'un des facteurs de risque suivants : chimiothérapie anticancéreuse, radiothérapie de la tête et du cou, corticothérapie, problèmes ou infections dentaires. Si tel est le cas, vous devriez passer un examen dentaire et recevoir des soins dentaires appropriés avant de commencer un traitement par NOVO-ETIDRONATECAL.

Assurez-vous de mentionner à tous les professionnels de la santé que vous consultez, médecins et dentistes compris, quels sont les médicaments que vous prenez, y compris NOVO-ETIDRONATECAL.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

La prise de NOVO-ETIDRONATECAL avec d'autres médicaments peut entraîner une modification de ses effets, ou des effets des autres médicaments. Avant de prendre un autre médicament en même temps que NOVO-ETIDRONATECAL, demandez conseil auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

La warfarine et la tétracycline sont notamment des médicaments susceptibles d'interagir avec NOVO-ETIDRONATECAL.

De plus, les médicaments suivants ne doivent pas être pris dans les 2 heures qui suivent la prise du comprimé blanc (etidronate disodique) : antiacides, vitamines contenant des suppléments minéraux (comme le fer), suppléments de calcium, laxatifs renfermant du magnésium, aliments et plus particulièrement ceux riches en calcium comme le lait ou les produits laitiers.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle

Chaque boîte de NOVO-ETIDRONATECAL contient suffisamment de médicament pour 90 jours de traitement.

1. Commencez par la première plaquette (comprimés blancs)
 - Commencez à la rangée supérieure, un lundi. En procédant ainsi, vous vous souviendrez facilement de prendre votre comprimé tous les jours.
 - Prenez 1 comprimé au coucher avec un grand verre d'eau tous les jours pendant 14 jours. Prenez votre comprimé au moins 2 heures avant ou après le repas.
 - Finissez tous vos comprimés blancs avant de commencer à prendre les bleus.

Si vous avez pris l'un des médicaments ou des aliments ci-dessous, **attendez au moins 2 heures** avant de prendre votre comprimé blanc, sans quoi ce dernier ne produira pas les effets voulus.

- Les aliments, surtout ceux riches en calcium, comme le lait ou les produits laitiers.

- Les antiacides.
 - Les vitamines contenant des suppléments minéraux, comme le fer.
 - Les suppléments de calcium.
 - Les laxatifs renfermant du magnésium.
2. Passez ensuite aux plaquettes suivantes (comprimés bleus)
- Commencez à la rangée supérieure un lundi. Si vous avez de la difficulté à avaler le comprimé, écrasez-le ou croquez-le.
 - Prenez 1 comprimé au coucher avec un grand verre d'eau tous les jours, avec ou sans aliment. (Quelques personnes présentent une faible acidité gastrique. Si tel est votre cas, prenez le comprimé bleu avec de la nourriture. Pour plus d'information, consultez votre médecin ou votre pharmacien.)
 - Finissez tous les comprimés bleus d'une plaquette donnée avant de passer à la suivante.
3. Lisez l'aide-mémoire apparaissant sous la boîte concernant le renouvellement de votre ordonnance.
- Pour renouveler votre ordonnance, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien.

Surdosage

Si vous prenez trop de comprimés un jour ou l'autre de la semaine, communiquez immédiatement avec votre médecin, le centre antipoison de votre région ou rendez-vous au service d'urgence le plus proche.

Dose oubliée

S'il vous arrive d'oublier une dose (ou plus) de votre médicament, ne prenez pas 2 comprimés le même jour. Prenez simplement 1 comprimé au moment où vous vous rendez compte de votre oubli, puis poursuivez votre traitement comme d'habitude. Finissez tous les comprimés d'une plaquette donnée avant de passer à la suivante.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Tous les médicaments peuvent causer des effets secondaires. Les plus courants avec le traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium sont les nausées et la diarrhée.

Ce médicament peut également causer des maux de tête, une inflammation de l'estomac, des crampes dans les jambes et des douleurs articulaires.

De rares cas de confusion, de sensation de brûlure de la langue, de perte des cheveux et de sensation

d'engourdissement, de piqûre et de picotement, une inflammation ou des douleurs aux yeux ont été signalés.

Dans de très rares cas, des patients qui prenaient un médicament de la même classe que NOVO-ETIDRONATECAL ont signalé des blessures à la mâchoire qui n'arrivaient pas à guérir. Consultez votre médecin si votre bouche, vos dents ou vos mâchoires sont constamment douloureuses, ou si vos gencives ou votre bouche guérissent mal.

De très rares patients ont signalé des fractures inhabituelles de l'os de leur cuisse alors qu'ils prenaient un médicament de la même classe. Consultez votre médecin si vous éprouvez une douleur nouvelle ou inhabituelle à la hanche, à l'aîne ou à la cuisse.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent (moins de 1 cas sur 100)			
Réaction allergique telle que : urticaire, éruptions cutanées, démangeaisons			√
Douleur, rougeur et inflammation de l'œil ; sensibilité à la lumière, baisse de la vue			√
Ostéonécrose de la mâchoire : (engourdissement ou sensation de lourdeur dans la mâchoire, mauvaise cicatrisation des gencives, en particulier après une intervention dentaire, dents mobiles, os exposé dans la bouche, douleur affectant la bouche, les dents ou les mâchoires, plaies buccales ou plaies buccales qui ne cicatrisent pas ou écoulement, sécheresse buccale, enflure ou infection des gencives, mauvaise haleine)		√	
Rare (moins de 1 cas sur 1000)			
Aggravation de l'asthme			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament
Troubles sanguins avec symptômes hémorragiques, contusion et hausse des infections		√	
Réactions cutanées (éruptions, plaies, cloques) touchant les membranes muqueuses			√
Langue ou œsophage (tube reliant la bouche à l'estomac) douloureux ou enflés			√
Très rare (moins de 1 cas sur 10 000)			
Aggravation des ulcères gastriques ou intestinaux			√
Douleur nouvelle ou inhabituelle à la hanche, à l'aîne ou à la cuisse			√

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez le traitement NOVO-ETIDRONATECAL entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Rangez-le hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3
 Courriel : druginfo@tevacanada.com
 Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :
 Teva Canada Limitée
 30 Novopharm Court
 Toronto (Ontario)
 M1B 2K9
 Canada

www.tevacanada.com

Dernière révision : 27 juillet 2017