

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr**ACT ETIDROCAL

Comprimés d'etidronate disodique USP  
400 mg

et

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

**Régulateur du métabolisme osseux**

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto, Ontario  
M1B 2K9

Date de révision :  
le 07 février 2020

**Numéro de contrôle : 235262**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
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 .....	11
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	14
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	14
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>16</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	16
ESSAIS CLINIQUES .....	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	26
TOXICOLOGIE.....	27
RÉFÉRENCES .....	29
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR .....</b>	<b>31</b>

## **PrACT ETIDROCAL**

Comprimés d'etidronate disodique USP  
400 mg

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**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicamenteux d'importance clinique</b>
Orale	Comprimés de 400 mg d'etidronate disodique et comprimés de 1 250 mg de carbonate de calcium (500 mg de calcium élémentaire)	Absence d'ingrédients non médicamenteux d'importance clinique. <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section Formes posologiques, Composition et Conditionnement.</i>

#### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

**ACT ETIDROCAL** est indiqué pour :

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

#### **Traitement de l'ostéoporose postménopausique**

L'ostéoporose est diagnostiquée au moyen de techniques de mesure objective telles que la densitométrie osseuse (une densité minérale osseuse à écarts types de plus de 2,67 au-dessous de la moyenne de l'adulte jeune), ou par évaluation radiographique de la colonne vertébrale ( $\geq 2$  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 % dans 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 au développement de l'ostéoporose postménopausique comprennent la ménopause prématurée; une masse osseuse modérément faible; une faible corpulence; la race caucasienne ou asiatique; et des antécédents familiaux d'ostéoporose. La présence de tels facteurs de risque peut être importante lors de la considération de l'utilisation d'ACT ETIDROCAL pour la prévention de l'ostéoporose.

Chez une minorité de malades, 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 de la facette articulaire. 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 (minimum de réduction de 25 % dans la hauteur des corps vertébraux) pour le traitement.

### **Pédiatrie**

ACT ETIDROCAL n'est pas destiné à l'administration chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité d'ACT ETIDROCAL chez les enfants n'ont pas été établies.

### **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**

Le traitement par ACT ETIDROCAL est contre-indiqué :

- Chez les malades dont on connaît l'hypersensibilité à l'édronate disodique ou à tout ingrédient entrant dans sa formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète de ces ingrédients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit
- Les patients présentant une ostéomalacie cliniquement patente; un traitement approprié pour remédier à l'ostéomalacie devrait être institué avant de prescrire ACT ETIDROCAL.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Le traitement cyclique par ACT ETIDROCAL ne devrait être considéré que pour la population de patients décrite au chapitre INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.

Les patients suivant le traitement cyclique par ACT ETIDROCAL doivent être soumis à des contrôles cliniques réguliers.

Le traitement par ACT ETIDROCAL procure l'administration cyclique intermittente d'édronate 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'édronate disodique peut occasionner des anomalies du tissu osseux ou causer un syndrome néphrotique (voir SURDOSAGE). Avant d'entamer le traitement, les besoins en calcium des patients devront être

évalués et la dose ajustée. 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 UI. Le traitement par ACT ETIDROCAL, dans sa partie comprimé de carbonate de calcium, procure 500 mg de calcium élémentaire par jour. En cas d'institution du traitement par ACT ETIDROCAL chez des patients insuffisants rénaux ou ayant des antécédents de calculs rénaux, une surveillance régulière des concentrations sériques et urinaires de calcium ainsi que des autres paramètres pertinents doit être effectuée pour prévenir l'hypercalcémie ou l'hypercalciurie.

Les rapports de pharmacovigilance indiquent des cas d'ostéonécrose de la mâchoire notifiés chez des patients traités par des bisphosphonates. La majorité des cas rapportés sont survenus à la suite d'interventions dentaires telles que les extractions 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 de prendre en considération un examen dentaire avec 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 invasive. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'existe aucune donnée laissant penser que l'interruption du traitement par 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 des interventions dentaires. L'évaluation du risque d'ostéonécrose de la mâchoire doit tenir compte des éléments suivants :

- Puissance de l'agent antirésorptif utilisé (le risque étant plus élevé dans le cas des agents plus puissants)
- Voie d'administration (risque plus élevé avec la voie parentérale)
- Dose cumulative d'agent antirésorptif reçue
- Affections comorbides (p. ex. anémie, coagulopathies) et tabagisme
- Parodontopathie, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents d'affections dentaires

### **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'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 chez qui l'achlorhydrie a été diagnostiquée devraient 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 plus fréquentes et la diarrhée, particulièrement à fortes doses.

### **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.

### **Rénal**

Il n'y a pas d'expérience susceptible de guider spécifiquement l'emploi du traitement par ACT ETIDROCAL chez les malades dont la fonction rénale est déficiente ou ayant des antécédents de formation de calculs néphrétiques. L'etidronate disodique n'est pas métabolisé et 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**

**Femmes enceintes :** ACT ETIDROCAL n'est pas destiné à l'administration chez les femmes enceintes. Dans des études de tératologie et de toxicité développementale effectuées sur des rats et lapins auxquels on a administré par voie orale des doses allant jusqu'à 100 mg/kg (soit 12 fois la dose humaine), aucun effet indésirable ou tératogène n'a été observé sur la progéniture.

L'etidronate disodique s'est avéré causer des anomalies osseuses dans la progéniture des rats lorsqu'administré aux femelles à mi-terme de la gestation à des doses orales de 300 mg/kg (35 fois la dose humaine); ces effets sont censés être 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 sur des animaux.** Il n'y a pas eu d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes.

**Femmes qui allaitent :** ACT ETIDROCAL n'est pas destiné à l'administration durant la lactation. On ignore si l'étidronate est éliminé dans le lait humain; il est éliminé dans le lait des rates. Du fait que de nombreux médicaments sont éliminés dans le lait humain, et du potentiel 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 essais de laboratoire**

Chez les malades ayant une fonction rénale défectueuse ou des antécédents de formation de calculs néphrétiques, après institution du traitement par ACT ETIDROCAL, une surveillance régulière des concentrations sériques et urinaires de calcium ainsi que des autres paramètres pertinents devrait être effectuée pour prévenir l'hypercalcémie ou l'hypercalciurie.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques**

*Comme les essais cliniques sont conduits dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables observés au cours des essais cliniques peuvent ne pas correspondre aux taux observés en pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux obtenus au cours des essais cliniques menés sur d'autres médicaments. Les informations relatives aux effets indésirables obtenues à partir des études cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables liés au médicament et leur fréquence approximative.*

L'innocuité globale du traitement cyclique par l'étidronate disodique et le calcium a été évaluée chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique participant à des essais cliniques. Les 3 essais essentiels étaient randomisés, parallèles, menés à double insu et contre placebo; 2 d'entre eux étaient des essais multicentriques effectués aux États-Unis. Les événements indésirables les plus communs rapportés durant les 2 premières années des 2 essais aux É.-U. sont énumérés dans le tableau suivant. En général, les effets secondaires chez les patients qui ont reçu de l'étidronate étaient comparables à ceux notés chez les patients ayant reçu le placebo.

### **Événements indésirables rapportés au moins 1 fois par $\geq 10\%$ des patients dans chaque groupe de traitement Essais contre placebo aux É.-U. : 2 premières années**

<b>ÉTIDRONATE DISODIQUE ET CALCIUM</b> (N = 105 <sup>*</sup> )		<b>PLACEBO</b> <sup>#</sup> (N = 105 )
<u>Événement indésirable</u>	<u>% de patients</u>	<u>% de patients</u>
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
Céphalée	13,3	10,5

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

\* Nombre de patients ayant reçu le traitement placebo/étidronate.

# Nombre de patients ayant reçu le traitement placebo/placebo.

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

Les effets les moins fréquemment rapportés comprennent flatulence, dyspepsie, douleur abdominale, constipation et vomissement. L'incidence de ces événements était comparable à celle enregistrée avec le placebo. De plus, 4 événements – céphalée, gastrite, crampes musculaires des jambes et arthralgie – se sont produits avec une incidence significativement plus élevée chez les patients ayant reçu le traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium que chez ceux ayant reçu le placebo. Tous les épisodes de crampes des jambes étaient de nature fugace; la plupart sont survenus la nuit, et la plupart n'ont pas exigé de traitement. Tous les patients atteints d'arthralgie ont rapporté une gêne ou une douleur articulaire, généralement bénigne, et liée à une arthrose sous-jacente.

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

Dans d'autres études cliniques avec le traitement cyclique par l'etidronate 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 note des différences cliniquement importantes par rapport aux études antérieures de traitement de l'ostéoporose postménopausique.

### **Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

D'autres événements indésirables ayant été rapportés dans des études de pharmacovigilance sur un certain nombre d'indications, et qui étaient censés avoir un rapport possible avec l'etidronate disodique comprennent : alopécie; arthropathies y compris arthralgie et arthrite; fracture osseuse; œsophagite; glossite; réactions d'hypersensibilité, y compris angio-œdème, éruptions cutanées (telles que éruption folliculaire, érythème maculaire, érythème maculopapuleux), prurit, syndrome de Stevens Johnson et urticaire; ostéomalacie; manifestations neuropsychiatriques, y compris amnésie, confusion, dépression et hallucination; paresthésie; langue brûlante; érythème polymorphe; et exacerbation de l'asthme.

Chez les malades recevant de l'etidronate disodique, il y a eu de rares rapports de leucopénie, d'agranulocytose et de pancytopenie. Il y a eu aussi des cas très rares de leucémie rapportés avec l'usage d'etidronate (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 rapportés chez des patients traités par 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 thérapies (telles que chimiothérapie, radiothérapie ou corticostéroïdes), 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 de l'ulcère gastroduodéal existant avec complications résultantes a été rapportée chez quelques patients.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

Durant les essais cliniques, un petit nombre de sujets ont reçu au cours du régime 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'étidronate disodique et le calcium.

L'utilisation concomitante de l'étidronate disodique avec la warfarine a été associée à des rapports isolés de patients éprouvant des augmentations dans leur temps de prothrombine. La majorité de ces rapports concernaient des élévations variables des temps de prothrombine sans séquelles cliniques significatives. Bien que la pertinence de ces rapports et de tout mécanisme de modification de coagulation ne soit pas claire, le temps de prothrombine des patients recevant de la warfarine devrait faire l'objet de contrôles plus étroits.

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

### **Interactions médicament-aliment**

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

### **Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **Effets du médicament sur les essais de laboratoire**

Selon le temps écoulé depuis la dernière dose d'étidronate, le traitement cyclique par l'étidronate disodique et le calcium peut empêcher les agents diagnostiques de scintigraphie osseuse (p. ex., technétium 99m - bisphosphonate de méthylène) d'adhérer à l'os et ainsi fausser l'interprétation des résultats de la scintigraphie).

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- Avant d'entamer le traitement, les besoins en calcium des patients devront être évalués et la dose ajustée. 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 UI. Le traitement par ACT ETIDROCAL procure 500 mg de calcium élémentaire par jour.
- Les patients devraient observer le régime 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 de port de poids, et observent les techniques adéquates pour soulever des objets lourds et éviter les chutes.
- Chaque comprimé d'édidonate disodique devrait être pris comme dose orale unique, à jeun. Le comprimé de carbonate de calcium peut être pris avec des aliments, ce qui est recommandé si le patient est atteint d'achlorhydrie.
- Une brochure de renseignements au vocabulaire explicite pourvue d'illustrations, spécialement conçue pour les malades, est fournie chaque fois qu'une ordonnance est remplie. Elle contient des renseignements sur l'ostéoporose et l'emploi adéquat du traitement par ACT ETIDROCAL. Un exemplaire de cette brochure est joint 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 d'ACT ETIDROCAL.

### **Posologie recommandée et modification posologique**

Le traitement par ACT ETIDROCAL est un régime cyclique administré en cycles de 90 jours. Chaque cycle comporte 14 comprimés blancs de 400 mg d'édidonate disodique à prendre 1 fois par jour pendant 14 jours, et 76 comprimés bleus de carbonate de calcium à prendre 1 fois par jour pendant les 76 jours qui suivent. Un apport nutritionnel adéquat, y compris calcium et vitamine D, devrait être assuré. Les données émanant d'études cliniques contre 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 ayant suivi le traitement cyclique par l'édidonate disodique et le calcium, par rapport aux sujets ayant reçu seulement des suppléments de calcium. L'innocuité et la tolérance, avec le maintien des gains dans la masse osseuse vertébrale, ont été établies pour 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 ACT ETIDROCAL se composant des comprimés d'édidonate disodique devrait être administrée à jeun, à raison de 1 comprimé par jour avec un plein verre

d'eau. Pour faciliter l'observance, il est recommandé de prendre le médicament au coucher, au moins 2 heures avant ou après le repas. Pour maximiser l'absorption de l'etidronate disodique, les produits suivants ne devraient pas être pris dans les 2 heures qui précèdent ou qui suivent la prise du médicament :

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

La partie du traitement par ACT ETIDROCAL se composant des comprimés de carbonate de calcium peut être administrée avec des aliments et elle est recommandée pour les patients souffrant d'achlorhydrie.

Dans les études cliniques du 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 devrait être évalué par la surveillance des changements dans 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 devraient être surveillés périodiquement.

### **Dose oubliée**

Les patients doivent être informés qu'en cas d'oubli d'une dose d'ACT ETIDROCAL, 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 de calcium sérique à la suite d'un surdosage important. Des signes et symptômes d'hypocalcémie peuvent également se présenter chez certains d'entre eux. Le vomissement peut se manifester chez certains. Chez une femme de 18 ans ayant ingéré une dose unique estimée à de 4 000 à 6 000 mg (de 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 1 600 mg d'etidronate disodique par jour pendant 3,5 jours, une diarrhée importante s'est manifestée et un traitement pour déséquilibre électrolytique a dû être institué. L'administration orale d'etidronate disodique peut causer des anomalies hématologiques chez certains sujets (voir EFFETS SECONDAIRES).

Un lavage gastrique peut éliminer le médicament non absorbé. Les mesures normales pour traiter l'hypocalcémie, y compris l'administration intraveineuse de Ca<sup>++</sup>, seraient censées 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 polydipsie, polyurie, nausée, vomissement, constipation, douleur abdominale, faiblesse musculaire, et confusion.

Le traitement de l'hypercalcémie implique l'arrêt de tout calcium et vitamine D. Les traitements d'appoint comprennent la réhydratation avec ou sans diurétiques dits de « l'anse ».

Le traitement quotidien, suivi et prolongé, à l'etidronate, à des doses de 10 à 20 mg/kg/jour pendant plus de 6 mois (surdosage chronique) a été rapporté causer le syndrome néphrotique et des fractures.

Pour traiter un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le traitement par ACT ETIDROCAL 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, essentiellement par l'action médicamenteuse sur les ostéoclastes. L'etidronate disodique doit ses effets osseux hautement sélectifs à son pouvoir de fixation par absorption à l'hydroxy-apatite 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'etidronate décroît significativement la fréquence d'activation des nouveaux cycles de remodelage osseux, et 2) L'etidronate 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 de 2 à 4 cycles de traitement. Une tendance à la réduction du rapport d'hydroxyproline/créatinine urinaire a également été observée. Ces changements restaient dans les limites normales de laboratoire et n'étaient pas évolutifs.

L'etidronate disodique n'est pas métabolisé. La quantité de médicament absorbée après une dose orale est d'environ 3,5 %. 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'etidronate disodique varie de 1 à 6 heures. Toutefois, la demi-vie du médicament sur l'os est de plus de 90 jours. Le

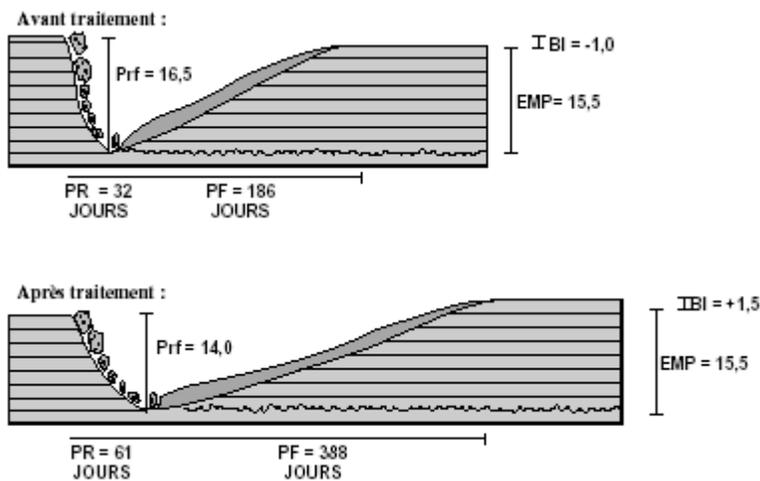
médicament non absorbé est éliminé intact dans les selles.

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 constatation 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, bien que l'absorption puisse 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 concept du régime de traitement cyclique par l'étidronate disodique et le calcium avait pour but de supprimer l'activité de résorption des ostéoclastes, tout en permettant à la formation osseuse normale de se produire 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 du remodelage à l'état basal et après 60 semaines**



**Figure 1 : Reconstruction des cycles de remodelage chez les sujets après 60 semaines d'administration de calcium (en haut) ou d'étidronate cyclique (en bas). Des biopsies ont été pratiquées chez les sujets à l'état basal et après 60 semaines d'étude, et les prélèvements biopsiques ont été soumis à une analyse par la méthode d'Eriksen (1). PR-période de résorption; PF-période de formation; Prf-profondeur de résorption finale; EMP-épaisseur moyenne de paroi; BI-équilibre d'unités multicellulaires de base.**

La Figure 1 montre la reconstruction du cycle de remodelage chez les sujets après 60 semaines d'administration de calcium seul ou de traitement cyclique à l'étidronate. Plusieurs aspects sont évidents chez le groupe traité à l'étidronate, 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, il y a une diminution dans le nombre de manifestations de résorption pouvant se produire à un moment quelconque dans le squelette. Avec une réduction du nombre de cavités de résorption, le risque de perforation trabéculaire ou de génération « d'élévateurs de stress » décroît, améliorant la solidité osseuse générale en plus des augmentations dans la masse osseuse en soi.

Finalement, il y a une réduction dans la profondeur de résorption finale (Prf) chez les sujets traités à l'étidronate, avec maintien d'une quantité normale de nouvelle formation osseuse (épaisseur moyenne de paroi, EMP). Par conséquent, l'équilibre de résorption et de formation passe de négatif (-1 micron) à positif (+1,5 micron) et ainsi ce tissu osseux n'est plus perdu avec chaque phase de remodelage. Ce résultat inverse effectivement le déséquilibre osseux qui se produit avec la ménopause, ce qui, autrement, fait partie de la pathogenèse de l'ostéoporose postménopausique.

Dans l'ensemble, ces constatations expliquent largement les résultats cliniques du traitement cyclique à l'étidronate grâce à 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 des 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.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

ACT ETIDROCAL devrait être gardé à température ambiante contrôlée (de 15 °C à 30 °C) et à l'abri de la lumière et de l'humidité.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Le traitement de 90 jours par ACT ETIDROCAL est fourni sous forme d'un système d'administration par portions unitaires consistant en un livret de renseignements pour le patient et des comprimés de traitement contenus dans cinq plaquettes alvéolées. La première plaquette alvéolée contient un approvisionnement pour 14 jours de 14 comprimés sécables d'étidronate 400 mg, de couleur blanc pâle, de forme arrondie, portant l'inscription en relief « ED|4 » sur une

face et « > » sur l'autre face. Les quatre dernières plaquettes alvéolées contiennent un approvisionnement pour 76 jours de 76 comprimés de carbonate de calcium 1250 mg, biconvexes, de forme oblongue, sans inscription, enrobés d'une pellicule bleue, fournissant chacun 500 mg de calcium élémentaire. L'emballage d'ACT ETIDROCAL est conçu pour apporter des bienfaits importants aux patients. Les plaquettes alvéolées présentées dans des emballages distincts et le livret de renseignements pour les patients aident ceux-ci à adhérer au régime cyclique. À administrer seulement dans son emballage d'origine pour aider les patients à éviter de prendre simultanément le carbonate de calcium et l'étédronate disodique, ce qui interférerait avec l'absorption de l'étédronate.

Chaque comprimé d'étédronate disodique contient également les ingrédients non médicinaux suivants : stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, amidon pré-gélatinisé et amidon (de maïs).

Chaque comprimé de carbonate de calcium contient également les ingrédients non médicinaux suivants : acacia, cire de carnauba, carmin d'indigo, laque d'aluminium, stéarate de magnésium, maltodextrine, cellulose microcristalline, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, croscarmellose sodique, talc et dioxyde de titane.

Ni les comprimés d'étédronate disodique, ni ceux de carbonate de calcium ne contiennent de lactose.

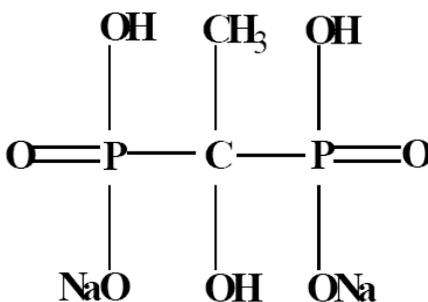
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

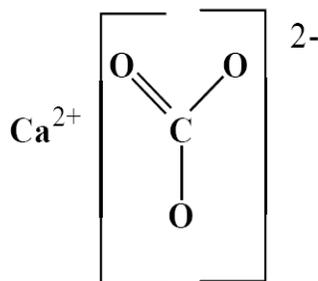
#### Substance pharmaceutique

- Nom propres : Étidronate disodique  
Carbonate de calcium
- Nom chimiques : Sel disodique de (1-hydroxyéthylidène) acide diphosphonique  
Carbonate de calcium
- Masse moléculaire : Étidronate disodique- 249.99 g/mol  
Carbonate de calcium- 100.09 g/mol

Formule développée : Étidronate disodique



Carbonate de calcium



Propriétés physicochimiques :

L'etidronate disodique se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche à blanc cassé, inodore ou presque inodore. L'etidronate disodique est très soluble dans l'eau mais insoluble dans la plupart des autres solvants. À des températures supérieures à 250 °C, l'etidronate disodique subit une décomposition thermique.

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

## ESSAIS CLINIQUES

Une étude à répartition aléatoire, à dose unique avec permutation visant à comparer la biodisponibilité de comprimés ACT ETIDROCAL et de comprimés Didrocal® (étidronate disodique 400 mg) a été menée à jeun. Le tableau ci-dessous résume les résultats concernant la biodisponibilité.

**Tableau synthétisant les données comparatives de biodisponibilité**  
**Étude à jeun (1 comprimé de 400 mg)**  
**Acide étidronique**  
**À partir de valeurs mesurées**

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)		Rapport (%) des moyennes géométriques selon les moindres carrés	Intervalles de confiance de 90 %
	Comprimés à 400 mg d'étidronate disodique d'ACT ETIDROCAL	Comprimés à 400 mg d'étidronate disodique de Didrocal®*		
ASC <sub>t</sub> (ng.hr/mL)	1235,76 1627,42 (85,37)	1283,04 1672,82 (83,87)	96,31 %	82,77 - 112,07 %
ASC <sub>inf</sub> (ng.hr/mL)	1275,28 1676,94 (85,22)	1321,48 1721,66 (84,12)	96,50 %	83,09 - 112,08 %
C <sub>max</sub> (ng/mL)	364,37 523,88 (92,88)	383,01 520,33 (86,29)	95,13 %	77,40 - 116,94 %
T <sub>max</sub> (hr) <sup>†</sup>	1,72 (64,64)	1,38 (78,13)	ND	ND
T <sub>1/2</sub> (hr) <sup>†</sup>	4,97 (23,28)	5,08 (22,76)	ND	ND

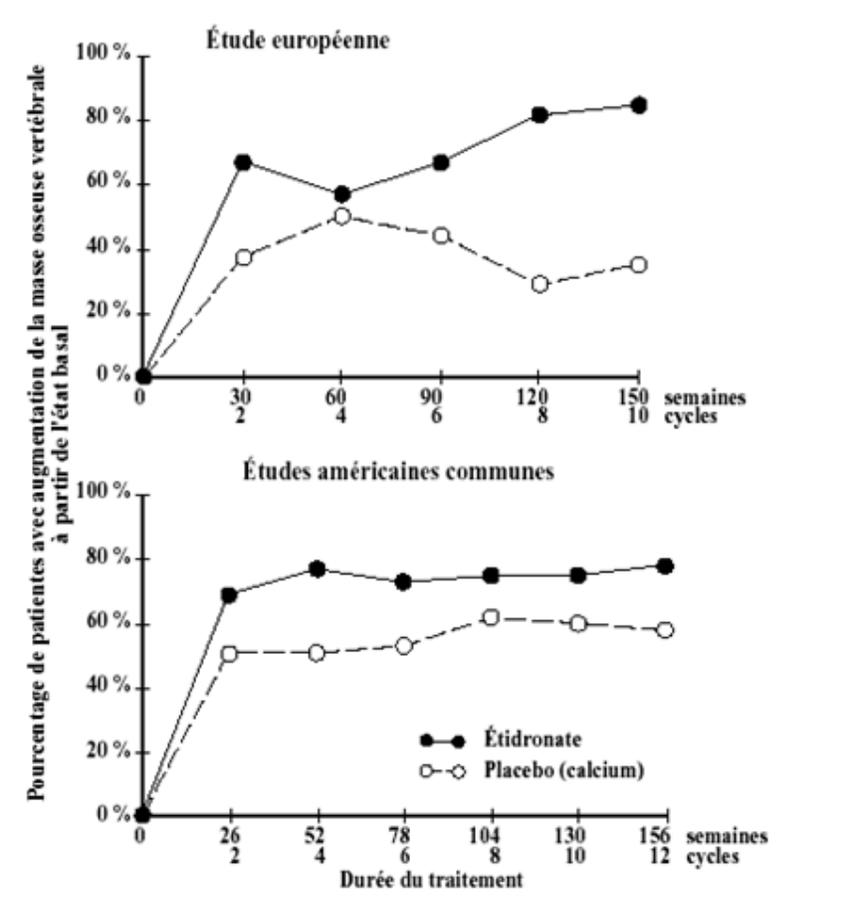
\* Le produit de référence, Didrocal® 400 mg (Procter and Gamble Pharmaceuticals Canada, Inc.) a été acheté au Canada.

<sup>†</sup> Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (% CV).

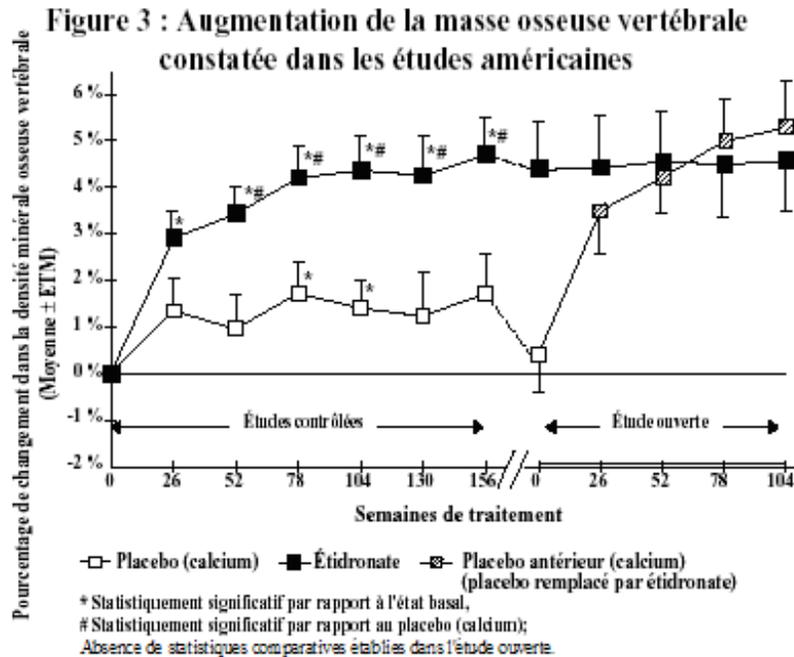
### Traitement de l'ostéoporose postménopausique

Au cours d'essais cliniques contre placebo, d'une durée de 3 ans, près de 500 patientes atteintes d'ostéoporose postménopausique établie ont été étudiées. Environ 80 % des patientes traitées avec l'étidronate disodique et le calcium ont répondu au traitement, comme déterminé par les augmentations de la masse osseuse vertébrale (Figure 2).

Figure 2 : Réponse positive au traitement de l'ostéoporose



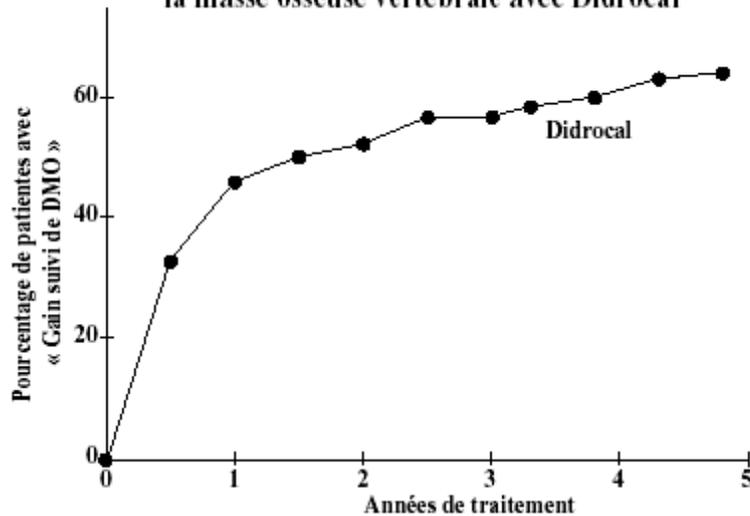
Des augmentations significatives ( $p < 0,05$ ) de la masse osseuse vertébrale chez les sujets ayant reçu le traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium ont été constatées en l'espace de 1 an (4 cycles) (7), dans les études américaines (Figure 3).



Après 3 années de traitement, ces augmentations dépassaient de 4 à 5 % en moyenne les valeurs initiales de base (8). Les constatations dans l'étude européenne étaient similaires (9). Les augmentations se sont maintenues chez les patientes ayant participé à des études ouvertes du traitement à l'étidronate pendant une période supplémentaire allant jusqu'à 2 années (10,11). Dans ces études ouvertes, on a constaté chez les anciennes patientes témoins des augmentations de la masse osseuse vertébrale similaires à celles constatées chez les patientes traitées à l'étidronate dans les essais contre placebo.

La valeur du traitement prolongé est démontrée par la Figure 4. Bien qu'il puisse sembler d'après les données de masse osseuse moyenne (Figure 3) que la valeur du traitement cyclique à l'étidronate disodique et au calcium se stabilise après de 12 à 18 mois, il est important de considérer les patientes individuelles et le nombre de patientes ayant eu un accroissement cliniquement significatif dans la masse osseuse.

Figure 4 : Gain cliniquement significatif dans la masse osseuse vertébrale avec Didrocal



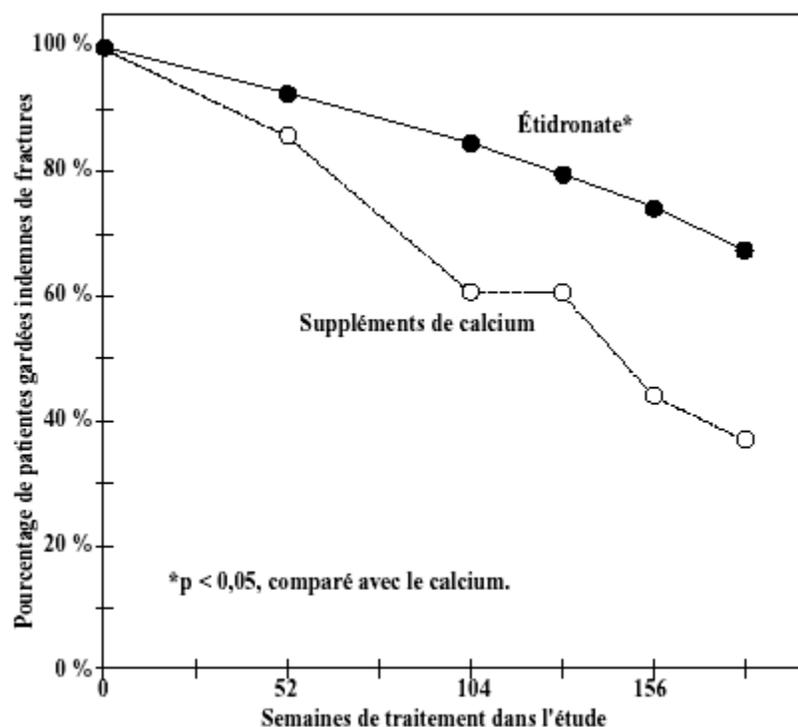
De 12 à 18 mois jusqu'à 5 années de traitement, il y a une augmentation graduelle mais régulière du nombre de patientes chez lesquelles on a constaté un accroissement suivi de la masse osseuse (déterminé comme un gain d'au moins 3 %). Ce gain suivi de densité minérale osseuse (DMO) est considéré comme cliniquement significatif. Sur les deux tiers environ des patientes chez qui on a constaté un gain suivi de DMO à la fin de 5 années de traitement, de 10 à 15 % n'ont atteint ce niveau de réponse qu'après plus de 2 ans de traitement.

On n'a pas constaté de changements significatifs dans la teneur minérale de l'épiphyse ou de la diaphyse médiane du radius dans aucun des groupes durant jusqu'à 5 années de traitement.

Dans les études américaines, la masse osseuse a également été mesurée à 3 sites dans la hanche : le trochanter, le triangle de Ward et le col fémoral. L'administration de suppléments de calcium n'a pas pu enrayer la perte osseuse à ces sites. Cependant, le traitement cyclique à l'édronate disodique et au calcium a produit un accroissement de 1 à 4 % de la masse osseuse à ces 3 sites de la hanche (8). En ce qui concerne le trochanter, ce gain était statistiquement significatif ( $p < 0,05$ ) par rapport au placebo. Ces gains se sont maintenus jusqu'à 5 ans.

Dans une étude contre placebo de 3 ans (étude européenne) sur des patientes atteintes d'ostéoporose avancée, le traitement cyclique à l'édronate disodique et au calcium a produit une réduction statistiquement significative dans la progression de la déformation vertébrale (-60 % par rapport aux patientes recevant seulement des suppléments de calcium). Dans 2 études plus larges randomisées contrôlées d'une durée de 3 ans aux É.-U. chez des patientes recevant des suppléments de calcium, chez celles ayant suivi le traitement cyclique à l'édronate disodique et au calcium on a constaté une plus faible incidence et un taux plus bas de fractures vertébrales que chez les patientes recevant le placebo, bien que ces différences ne soient pas statistiquement significatives. Toutefois, chez les patientes de cette étude atteintes d'ostéoporose avancée et à risque plus élevé de fracture (c.-à-d. chez celles avec des écarts types de la masse osseuse vertébrale de plus de 2,67 au-dessous de la normale pour une femme de 35 ans et plus de 2 fractures vertébrales) au cours de ce traitement de 3 ans, le traitement cyclique à l'édronate disodique et au calcium a évité davantage de fractures vertébrales que les suppléments de calcium seuls (Figure 5).

**Figure 5 : Prévention de fracture durant le traitement**  
**Estimation des tables de mortalité – Population É.-U. à plus haut risque**



Au-delà de 3 années de traitement, chez les deux tiers des patientes recevant les suppléments de calcium, au moins une fracture s'est produite, alors que l'occurrence de fracture ne s'est produite que chez moins d'un tiers de celles ayant suivi le traitement cyclique à l'étidronate disodique et au calcium. La différence est statistiquement significative.

### **Prévention de l'ostéoporose postménopausique**

Quatre études menées à double insu et contre placebo d'une durée de 2 ans ont été réalisées pour étudier les effets du traitement cyclique à l'étidronate disodique et au calcium sur la densité minérale osseuse (DMO) vertébrale chez 365 femmes postménopausiques prématurément (postménopausiques de 1 à 10 ans). Les différences moyennes dans la DMO vertébrale entre les groupes de traitement et placebo à la fin de la période de 2 ans variaient entre 2,5 et 3,9 % en faveur du groupe de traitement (12,13,14,15).

La prévention d'une perte osseuse importante qui suit souvent la période postménopausique immédiate est l'objectif thérapeutique principal. Dans l'une des 4 études effectuées, les patientes ont été réparties en fonction du nombre d'années depuis la ménopause. La première strate comportait 43 patientes en deçà de 1 à 3 ans de la ménopause; 21 dans le groupe placebo et 22 dans le groupe du traitement cyclique à l'étidronate disodique et au calcium. Au bout de 2 ans, le groupe du traitement cyclique à l'étidronate disodique et au calcium présentait une augmentation de la DMO vertébrale de l'ordre de 1,7 % contre une perte de 3,3 % dans le groupe de contrôle placebo, un taux de perte confirmant la présence de l'ostéoporose postménopausique progressive. La différence moyenne de 5,0 % dans la DMO vertébrale entre les groupes était importante sur le plan statistique ( $p < 0,001$ ). Cette différence positive de traitement dans une

population étudiée qui présenterait autrement une perte osseuse rapide (> diminution de 1 % par an) témoigne de l'efficacité d'une intervention hâtive.

### **Prévention de l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes**

Le traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium est également efficace dans la prévention de la perte osseuse attribuable à l'utilisation chronique de doses élevées de corticostéroïdes. Dans 2 études multicentriques (canadiennes et européennes) menées à double insu et contre placebo d'une durée de 1 an chez des patients qui avaient récemment commencé un traitement à doses élevées de corticostéroïdes (dose orale moyenne de > 7,5 mg/jour de prednisone ou son équivalent), la densité minérale osseuse à la colonne lombaire et la hanche a été maintenue dans le groupe ayant suivi le traitement cyclique à l'etidronate disodique et au calcium, tandis que les patients du groupe placebo ont subi des pertes continues de DMO (21,22). Le tableau suivant résume les résultats du pourcentage de changement de la DMO pour la colonne lombaire par rapport à l'état basal à la 52<sup>e</sup> semaine par étude et sous-population (genre et état ménopausique). De plus, les résultats sont présentés pour les données regroupées par sous-population et la population globale des 2 études.

<b>DMO de la colonne lombaire : Pourcentage de changement moyen par rapport à l'état basal à la 52<sup>e</sup> semaine chez les patients traités aux corticostéroïdes (par étude et strate)</b>					
Strate	Étude	Placebo <sup>a</sup>	Étidronate <sup>a</sup>	Différence <sup>b</sup>	Valeur <i>p</i> <sup>b</sup>
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
	Groupées	-2,65 ± 0,84 (42)	0,06 ± 0,75 (34)	2,71 ± 1,16	0,022
Femmes préménopausiques	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
	Groupées	-3,87 ± 0,91 (15)	-0,58 ± 0,62 (16)	3,26 ± 1,11	0,007
Femmes postménopausiques	Canadienne	-3,33 ± 0,87 (31)	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
	Groupées	-3,07 ± 0,56 (58)	1,02 ± 0,59 (54)	4,09 ± 0,82	<0,001
Global	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
	Groupées	-3,02 ± 0,43 (115)	0,46 ± 0,41 (104)	3,48 ± 0,60	<0,001

<sup>a</sup> Les données sont moyennes ± ETM; le nombre entre parenthèses indique le nombre de patients

<sup>b</sup> Les données sont la différence de traitement moyenne estimée ± ET et valeur *p* :  
ANALYSE DES VARIANCES, sens unique (études individuelles)  
ANALYSE DES VARIANCES, 2 voies (analyses groupées)

Les résultats indiquent des effets de traitement similaires entre les 2 études pour chacune des 3 sous-populations examinées. L'analyse des données groupées a également révélé un effet

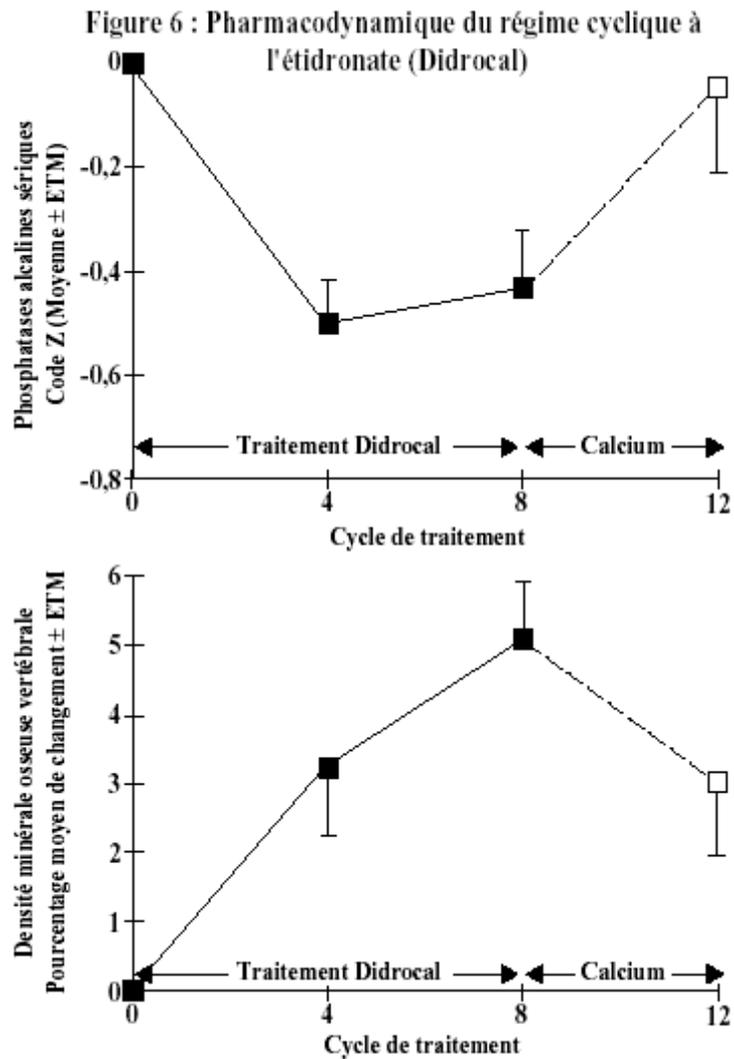
thérapeutique important avec le traitement cyclique à l'etidronate disodique et au calcium dans les 3 sous-populations. L'ampleur de la réponse au traitement a été plus prononcée chez les femmes postménopausiques, probablement par suite du remodelage osseux accru causé par la ménopause.

L'analyse des données groupées des 2 études indique également l'importance de l'effet thérapeutique du traitement cyclique à l'etidronate disodique et au calcium sur la hanche. La différence dans la DMO entre le groupe du traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium et le groupe placebo étant de 1,6 % ( $p = 0,016$ ) au col fémoral, et de 2,4 % ( $p = 0,002$ ) au trochanter fémoral.

Toutes les patientes ayant subi des fractures atraumatiques occultes dans l'étude canadienne de prévention de l'ostéoporose induite par les corticostéroïdes étaient postménopausiques. Bien que cela ne soit pas statistiquement important, une réduction cliniquement importante de 85 % dans la proportion des femmes postménopausiques subissant de nouvelles fractures vertébrales a été observée chez les patientes ayant reçu le traitement cyclique à l'etidronate disodique et au calcium par rapport à celles du groupe placebo (23). De plus, les femmes postménopausiques ayant reçu le traitement cyclique à l'etidronate disodique et au calcium ont connu 94 % ( $p < 0,05$ ) de moins de fractures vertébrales par patiente que celles du groupe placebo.

#### **Autre**

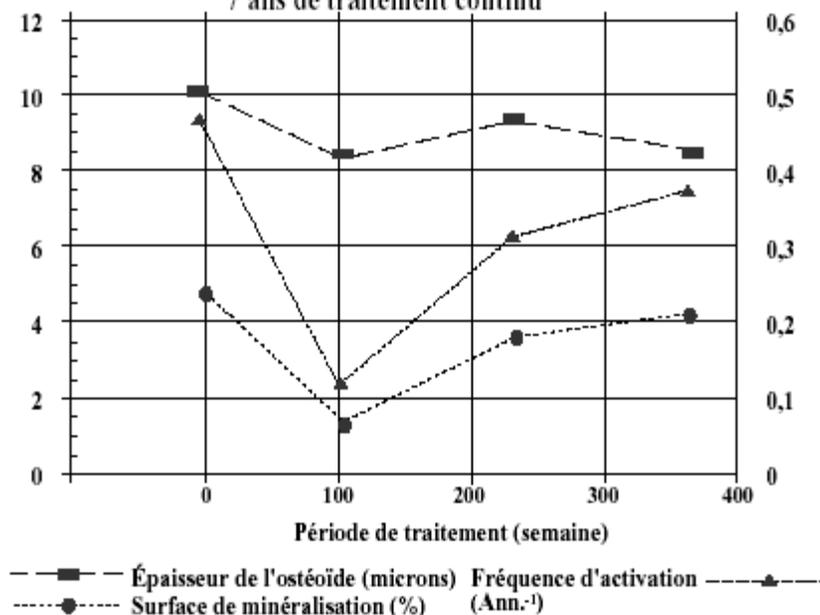
L'activité pharmacologique de l'etidronate (telle que mesurée par les changements dans les niveaux de phosphatases alcalines sériques) et ses effets cliniques (c.-à-d. la densité minérale osseuse vertébrale) diminuent relativement rapidement après l'arrêt du traitement.



Comme le montre la Figure 6, les niveaux réduits de phosphatases alcalines sériques ont été maintenus chez les patientes recevant le traitement cyclique à l'édidonate disodique et au calcium, mais sont revenus à la valeur initiale de base en l'espace de 12 mois quand elles ont arrêté le traitement. La densité minérale osseuse a diminué chez les patientes qui ont arrêté le traitement cyclique à l'édidonate disodique et au calcium et qui ont reçu seulement des suppléments de calcium. Ces données indiquent une réduction des effets pharmacologiques et cliniques en l'espace de 1 an après l'arrêt du traitement cyclique à l'édidonate disodique et au calcium.

Des biopsies de la crête iliaque ont été pratiquées chez plus de 100 sujets recevant un traitement cyclique intermittent à l'édidonate dans des essais cliniques. La Figure 7 montre les résultats de biopsies sur 7 années.

Figure 7 : Paramètres histomorphométriques durant 7 ans de traitement continu



L'analyse histomorphométrique des prélèvements biopsiques montre que le traitement conduit à un freinage modéré du renouvellement osseux (diminution dans la fréquence d'activation d'environ 50 %). L'effet maximum du traitement sur la vitesse de renouvellement osseux se produit en l'espace de 8 cycles (2 ans) de traitement, après quoi elle revient aux niveaux d'avant-traitement même si celui-ci se poursuit. L'épaisseur de l'ostéoïde, ayant diminué antérieurement pour ensuite augmenter à mesure que la vitesse de renouvellement augmentait, a eu tendance à se stabiliser, à mesure que les conditions d'état d'équilibre approchaient. La surface de minéralisation est également revenue à des niveaux plus élevés à 7 ans, témoignant de la minéralisation active de l'os nouvellement formé.

Selon les données de biopsies osseuses chez les sujets ayant reçu jusqu'à 10 cycles de traitement (2-3 ans), l'incidence d'anomalies histomorphométriques n'était pas plus élevée que chez les sujets témoins. Le nombre d'anomalies observées au cours d'un traitement à long terme, durant 7 ans, est également demeuré dans les limites de l'état basal. À 240 semaines de traitement (5 ans), une augmentation dans le nombre des anomalies a été notée coïncidant avec l'accroissement observé du renouvellement osseux, censé accroître l'épaisseur de l'ostéoïde. Ces changements n'ont été associés à aucune conséquence clinique et aucun cas d'ostéomalacie généralisée n'a été constaté à un stade quelconque. D'autres études ont démontré que l'ostéoïde, susceptible de s'accumuler notablement à des doses quotidiennes de traitement chronique de 10-20 mg/kg, minéralise normalement après le traitement.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

L'absorption par voie orale de l'etidronate disodique est faible, c.-à-d. environ 3,5 % de la dose orale. Basée sur la pharmacocinétique non compartimentale dans les sujets humains normaux, la demi-vie plasmatique ( $t_{1/2}$ ) de l'etidronate disodique varie de 1 à 6 heures. Dans la phase initiale,

le médicament est rapidement éliminé de la circulation par la combinaison de l'excrétion rénale et de la chimisorption des cristaux minéraux (hydroxy-apatite) sur les surfaces osseuses. À mesure que diminue la concentration plasmatique, la désorption de l'etidronate des surfaces osseuses inactives et en résorption commence. Sur les surfaces subissant une formation active, l'etidronate est retenu dans l'os nouvellement minéralisé. Environ la moitié de la fraction retenue est lentement libérée par diffusion passive (3,4). Le reste demeure à un état apparemment inactif, à moins d'être libéré durant un cycle de remodelage subséquent. La durée de rétention varie selon la vitesse de renouvellement et peut aller de 2 ans dans l'os trabéculaire à 10 ans ou plus dans l'os cortical.

Le fondement pharmacologique de l'efficacité de l'etidronate est que, en résidant sur les surfaces osseuses, il réduit la capacité fonctionnelle de résorption osseuse des ostéoclastes. Avec des cycles posologiques répétés comme ceux prescrits ici, il se produit une réduction d'approximativement 50 % de la vitesse de renouvellement osseux (5), ce qui est similaire à ce qui se produit durant l'hormonothérapie substitutive. Le ralentissement du renouvellement s'accompagne d'une réduction correspondante dans la fréquence de recrutement des ostéoclastes, ce qui à son tour réduit le risque de perforation de trabécules minces et la perte permanente du tissu osseux spongieux. Le ralentissement du renouvellement osseux produit également un modeste accroissement de la masse osseuse (6) responsable de la majorité de l'augmentation initiale de la densité osseuse mesurée. De plus, l'etidronate s'est avéré réduire la profondeur de résorption osseuse d'environ 10 % (5), ce qui diminue encore la possibilité de perforation. Finalement, du fait que la profondeur de résorption est réduite alors que l'épaisseur des sites de formation complétés est inchangée, il y a un changement vers un équilibre osseux positif dans le processus de remodelage. Cette combinaison d'augmentation de la densité osseuse, de réduction de perforation trabéculaire et d'équilibre osseux positif maintient la résistance biomécanique et réduit ainsi le risque de fracture.

## **TOXICOLOGIE**

La toxicité orale aiguë de l'etidronate disodique est faible. La  $DL_{50}$  orale est d'environ 1 300 mg/kg chez les rats et la dose émétique chez les chiens est d'environ 85 mg/kg.

Aucun effet indésirable significatif n'a été observé chez les rats et les chiens nourris pendant 2 ans avec des aliments contenant jusqu'à 1 % d'etidronate disodique, si ce n'est une anémie hypochromatique microcytaire, à rémission spontanée, chez les chiens durant 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, l'effet principal a été une extension de la pharmacologie sur le squelette, résultant de l'administration continue à long terme avec des effets secondaires subséquents sur les systèmes organiques.

Avec une posologie quotidienne élevée d'etidronate comme c'est le cas dans les études toxicologiques, la présence physique du médicament sur les surfaces osseuses, du fait de la posologie élevée et persistante, peut entraîner une inhibition de la minéralisation. Dans une étude de 2 ans sur des chiens, l'inhibition de la minéralisation a été observée pour la première fois à une dose de 0,5 mg/kg/jour après une année d'administration quotidienne continue. Cette exposition est de 16 fois plus élevée que la dose clinique quotidienne moyenne d'etidronate

administrée dans le traitement cyclique à l'etidronate disodique et au calcium. Cette exposition n'est que de 2,5 fois plus élevée que la dose clinique quotidienne au cours de la période posologique de 2 semaines d'etidronate, mais puisqu'il a fallu une année d'administration quotidienne pour produire cette inhibition de la minéralisation chez les chiens, il est extrêmement improbable qu'une inhibition quelconque de la minéralisation puisse se produire durant les 2 semaines d'administration d'etidronate dans le cadre du traitement cyclique à l'etidronate disodique et au calcium.

À des doses de 2 mg/kg par jour et plus (66 fois ou plus l'exposition clinique quotidienne moyenne) pendant 1 an d'administration quotidienne continue, l'effet pharmacologique est devenu suffisamment important pour réduire le renouvellement à des valeurs proches de zéro. Dans ce contexte, des fractures spontanées sont survenues chez les chiens recevant de l'etidronate disodique par voie sous-cutanée à des niveaux posologiques de 2 mg/kg pendant un an, et par voie orale à des doses de 100 mg/jour pendant 2 ans. La seconde exposition représente jusqu'à 53 fois la dose clinique quotidienne moyenne. Les fractures se sont consolidées normalement après l'arrêt de l'administration du médicament.

Dans 2 études de consolidation des fractures, chez des animaux traités par voie sous-cutanée à l'etidronate, on n'a pas observé de différences significatives dans le point final de solidité cliniquement pertinent par rapport aux sujets témoins après 20 semaines d'administration quotidienne, sauf dans le cas d'une dose de 5 mg/kg/jour (167 fois la dose clinique quotidienne moyenne). Un retard a été noté dans la consolidation radiographique pour le modèle de calcification (Lenehan) à une dose de 0,5 mg/kg/jour (16 fois la dose clinique quotidienne moyenne), bien que, comme indiqué ci-dessus, ce retard n'ait pas entraîné une diminution de la solidité osseuse.

La solidité biomécanique des os d'animaux traités à l'etidronate a été testée d'après divers modèles animaux (intacts, ovariectomisés, dénervés, et traités aux stéroïdes) au moyen de différents tests biomécaniques (flexion, compression ou torsion à 3 ou 4 points) sur un large éventail de doses d'etidronate (de 0,1 à 40 mg/kg/jour). Chez les animaux traités par injection sous-cutanée d'etidronate, on a constaté une solidité égale ou supérieure à celle du groupe témoin dans les tests biomécaniques respectifs, à l'exception de la plus forte dose testée (40 mg/kg/jour, soit 1 333 fois la dose clinique quotidienne moyenne).

### **Altération de la fertilité**

Dans des études précliniques, aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé à des doses orales allant jusqu'à 300 mg/kg (35 fois la dose humaine). Des études avec l'etidronate disodique chez les rats ont montré une diminution de la fertilité à des doses orales de 500 mg/kg (60 fois la dose humaine) et plus. Ces doses ont également causé une toxicité générale chez les rats.

### **Mutagenèse, carcinogénèse**

Une étude d'alimentation de 2 ans chez les rats et 5 études de mutagénicité (test de létalité dominante chez les souris, 2 études de mutation ponctuelle microsomique de *Salmonella*, un test du micronucléus sur la moelle osseuse du hamster chinois, et une étude *in vitro* de mutation ponctuelle MP-1 de *Sacchromyces cerevisiae*) indiquent que l'etidronate 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. Dans : 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 (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 de produit de Didrocal® (Comprimés d'etidronate disodique USP 400 mg et comprimés de carbonate de calcium USP 1250 mg), fabriqués par Warner Chilcott Canada Co., N° de contrôle : 160241, date de révision : 9 février 2013.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr **ACT ETIDROCAL**

Comprimés d'édidonate disodique USP  
400 mg  
et  
comprimés de carbonate de calcium USP  
1 250 mg de carbonate de calcium par comprimé  
(équivalent à 500 mg de calcium élémentaire)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit d'ACT ETIDROCAL et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur ACT ETIDROCAL. 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 le traitement par ACT ETIDROCAL, 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 une 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 de chutes mineures. Les fractures des os du dos (fractures vertébrales) causées par l'ostéoporose sont très communes. Elles causent souvent la 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 cyclique par l'édidonate disodique et le 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.

Étant donné que la durée optimale du traitement par ACT ETIDROCAL n'a pas été établie, vous devriez discuter à intervalles réguliers avec votre médecin de la pertinence de poursuivre le traitement afin de déterminer si ACT ETIDROCAL vous convient toujours.

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

ACT ETIDROCAL ne convient pas à tout le monde. Ne prenez pas ACT ETIDROCAL si :

- vous avez souffert de réactions allergiques (p. ex., exanthème, respiration difficile) à ACT ETIDROCAL 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  
Carbonate de calcium

##### Les ingrédients non médicamenteux sont :

Chaque comprimé d'édidonate disodique (comprimés blancs) contient du stéarate de magnésium, de la cellulose microcristalline, de l'amidon pré-gélatinisé et de l'amidon (de maïs).

Chaque comprimé de carbonate de calcium (comprimés bleus) contient de l'acacia, de la cire de carnauba, du carmin d'indigo laque d'aluminium, du stéarate de magnésium, de la maltodextrine, de la cellulose microcristalline, du polyéthylène glycol, de l'alcool polyvinylique, de la croscarmellose sodique, du talc et du dioxyde de titane.

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

##### Les formes posologiques sont :

Le traitement par ACT ETIDROCAL constitue un schéma posologique cyclique administré en cycles de 90 jours. Il contient :

1 plaquette – 14 comprimés blancs d'édidonate disodique 400 mg

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

**Livret de renseignements pour les patients**  
**Rappel de renouvellement de prescription**

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**AVANT d'utiliser ACT ETIDROCAL, 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. ACT ETIDROCAL n'est pas indiqué chez la femme enceinte ou allaitant
- vous êtes allergique à ACT ETIDROCAL et à l'un ou l'autre de ses ingrédients, n'en prenez pas
- si 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 maladie des dents et/ou des gencives;
- vous portez des prothèses dentaires mal ajustées;
- vous présentez aussi d'autres problèmes médicaux associés comme : un faible taux de globules rouges (anémie) ou votre sang ne coagule pas normalement.

Votre médecin pourrait vous demander de cesser la prise d'ACT ETIDROCAL jusqu'à la guérison de toutes les plaies que vous avez dans la bouche.

- vous prenez de la warfarine
- vous prenez de la tétracycline
- vous souffrez de troubles gastro-intestinaux vous rendant sensible aux diarrhées (p. ex., 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 par ACT ETIDROCAL.

Assurez-vous d'informer votre médecin ou votre dentiste des médicaments que vous prenez, notamment ACT ETIDROCAL.

**INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Lorsque ACT ETIDROCAL 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 ACT ETIDROCAL.

Les médicaments pouvant interagir avec ACT ETIDROCAL 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 aliments, en particulier les aliments à haute teneur en calcium tels que lait ou produits laitiers.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Dose habituelle :**

L'ACT ETIDROCAL contenu dans cet emballage 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 les comprimés blancs 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 la plaquette suivante (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 la carte de rappel de renouvellement au bas de la boîte.

- Adressez-vous à 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.

**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.

**PROCÉDURES 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 le traitement cyclique par l'etidronate disodique et le calcium sont les troubles d'estomac, tels que nausée et diarrhée.

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 et une sensation d'engourdissement, de piqûre ou de fourmillement, ou une inflammation ou des douleurs aux yeux.

De très rares patients ont signalé des lésions des mâchoires ne cicatrisant pas lors de traitements par des médicaments de la classe d'ACT ETIDROCAL. 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.

À de très rares occasions, des patients ont signalé des fractures inhabituelles des os de la cuisse lorsqu'ils ont reçu des médicaments de cette classe. Consultez votre médecin si vous ressentez de nouvelles douleurs ou des douleurs inhabituelles 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
Ostéonécrose de la mâchoire : (engourdissement ou sensation de lourdeur dans la mâchoire, mauvaise cicatrisation des gencives, en particulier après une intervention dentaire, dent mobile, os à nu dans la bouche, douleur à la bouche, aux dents ou à la mâchoire, plaies ou plaies qui ne guérissent pas dans la bouche ou écoulement, sécheresse buccale, enflure ou infection des gencives, mauvaise haleine)		✓	
<b>Rares (moins de 1 cas sur 1 000)</b>			
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)			✓
<b>Très rares (moins de 1 cas sur 10 000)</b>			
Aggravation des ulcères gastriques et intestinaux			✓
Nouvelles douleurs ou douleurs inhabituelles 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 d'ACT ETIDROCAL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Le médicament ACT ETIDROCAL doit être gardé à une température ambiante contrôlée (de 15 °C à 30 °C) et à l'abri de la lumière et de l'humidité. Tenir hors de la portée des enfants.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien
	Uniquement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Peu fréquent (moins de 1 cas sur 100)</b>			
Réactions allergiques de type : urticaire, éruption cutanée transitoire, démangeaisons			✓
Douleurs, rougeurs ou inflammation des yeux; sensibilité à la lumière, baisse de la vision			✓

### Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration pourrait nous permettre d'identifier de nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### 3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada  
Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse : 1908C  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles à MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

*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

### Pour de plus amples renseignements au sujet d'ACT ETIDROCAL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur le médicament. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), le site Web du fabricant (<http://www.tevacanada.com>), ou en téléphonant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto, Ontario, M1B 2K9.

Dernière révision : 7 février 2020