

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **ACTONEL**<sup>MD</sup>

Comprimés de risédronate sodique (sous forme hémi-pentahydratée) USP  
5 mg, 30 mg, 35 mg, 75 mg et 150 mg

Pr **ACTONEL DR**<sup>MD</sup>

Comprimés de risédronate sodique (sous forme hémi-pentahydratée) à action retardée  
35 mg

Bisphosphonates



Warner Chilcott Canada Co.  
Mississauga Ontario  
L5N 6J5

Date de révision :  
29 février 2016

Numéro de contrôle de la présentation : 188707

## Table des matières

	<u>Page</u>
<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.....	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	5
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	19
SURDOSAGE.....	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	22
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	29
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	29
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>31</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	31
ESSAIS CLINIQUES.....	32
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	50
TOXICOLOGIE.....	51
RÉFÉRENCES.....	54
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>57</b>

## **ACTONEL<sup>MD</sup>**

Comprimés de risédronate sodique (sous forme hémi-pentahydratée) USP  
5 mg, 30 mg, 35 mg, 75 mg et 150 mg

## **ACTONEL DR<sup>MD</sup>**

Comprimés de risédronate sodique (sous forme hémi-pentahydratée) à action retardée  
35 mg

# **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 cliniquement importants</b>
Orale	ACTONEL : comprimé pelliculé de 5 mg, 30 mg, 35 mg, 75 mg et 150 mg	Lactose monohydraté (5 mg, 30 mg et 35 mg)
Orale	ACTONEL DR : comprimé gastrorésistant à action retardée de 35 mg	Édétate disodique (EDTA)

*Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.*

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

ACTONEL (risédronate sodique sous forme hémi-pentahydratée) est indiqué dans :

- le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées;
- le traitement de l'ostéoporose chez les hommes, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse;
- le traitement et la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes chez les hommes et les femmes;
- le traitement de la maladie osseuse de Paget.

ACTONEL DR (risédronate sodique sous forme hémi-pentahydratée) est indiqué dans :

- le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées.

**Ostéoporose postménopausique :** Dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées et exposées à un risque de fracture, ACTONEL et ACTONEL DR préviennent les fractures ostéoporotiques vertébrales et non vertébrales (de fragilisation) et accroissent la densité minérale osseuse (DMO) à tous les points du squelette mesurés qui sont d'importance clinique en cas de fractures ostéoporotiques, y compris la colonne vertébrale, la hanche et le poignet.

L'ostéoporose peut être confirmée par la présence ou des antécédents de fractures ostéoporotiques, ou par la découverte d'une faible masse osseuse (p. ex., au moins 2 écarts-types [É.-T.] en dessous de la moyenne préménopausique).

Pour la prévention de l'ostéoporose chez les patientes postménopausées à risque de souffrir d'ostéoporose, ACTONEL maintient ou accroît la DMO aux points d'importance clinique.

L'emploi d'ACTONEL peut être envisagé chez les femmes postménopausées susceptibles de souffrir d'ostéoporose et chez lesquelles le but clinique est de maintenir la masse osseuse et de réduire le risque de fracture.

Les facteurs tels que les antécédents familiaux d'ostéoporose (particulièrement les antécédents maternels), l'âge, une fracture antérieure, le tabagisme, une DMO modérément faible, un taux élevé de renouvellement osseux, une faible ossature, la race blanche ou asiatique et une ménopause précoce sont associés à un risque accru d'ostéoporose et de fracture.

**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).

**Maladie osseuse de Paget :** L'emploi d'ACTONEL est indiqué chez les personnes atteintes de la maladie osseuse de Paget (*osteitis deformans*) dont le taux de phosphatases alcalines est au moins 2 fois plus élevé que la limite supérieure de la normale, ou qui présentent des symptômes ou des risques de complications futures associées à leur maladie, en vue d'obtenir une rémission (retour à la normale du taux sérique de phosphatases alcalines).

**Gériatrie :** Dans les études portant sur le traitement de l'ostéoporose postménopausique par ACTONEL et ACTONEL DR, de 26 à 46 % des patientes étaient âgées entre 65 et 75 ans et de 10 à 23 % avaient plus de 75 ans. Lors de ces études, on n'a observé aucune différence globale quant à l'efficacité ou à l'innocuité entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes (< 65 ans; voir ESSAIS CLINIQUES).

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité chez l'enfant et l'adolescent en pleine croissance n'ont pas été établies.

## CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Hypocalcémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

L'hypocalcémie et les autres troubles du métabolisme osseux et minéral doivent être traités efficacement avant l'instauration d'un traitement par ACTONEL (risédronate sodique).

Il est important pour tous les patients, surtout ceux atteints de la maladie osseuse de Paget dont le renouvellement osseux est significativement élevé, de prendre suffisamment de calcium et de vitamine D (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Les comprimés d'ACTONEL DR à action retardée sont formulés de manière à libérer le risédronate dans l'intestin grêle, ce qui lui permet d'être absorbé efficacement lorsqu'il est pris au même moment que le déjeuner. Les autres préparations d'ACTONEL doivent être prises à jeun, au moins 30 minutes avant d'ingérer le premier aliment de la journée. Pour cette raison, ACTONEL à 35 mg ne doit pas être substitué par ACTONEL DR à 35 mg. Des directives posologiques complètes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) sont données plus loin pour vous permettre d'administrer correctement chacune des formes d'ACTONEL.

### Gastro-intestinal

Les bisphosphonates peuvent causer des troubles des voies digestives supérieures comme la dysphagie, l'œsophagite, l'ulcère de l'œsophage et l'ulcère gastrique (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Comme l'administration de certains bisphosphonates a été associée à des œsophagites et à des ulcères de l'œsophage, les patients doivent prendre ACTONEL et ACTONEL DR en position verticale (c.-à-d. assis ou debout) avec suffisamment d'eau ordinaire ( $\geq 120$  ml), pour faciliter le passage dans l'estomac et réduire au minimum le risque de telles réactions. Les patients ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament. Les professionnels de la santé doivent particulièrement faire preuve de vigilance et souligner l'importance des recommandations posologiques aux patients ayant des antécédents de troubles œsophagiens (p. ex., inflammation, rétrécissement, ulcère ou troubles de la motilité).

### Musculosquelettique

**L'ostéonécrose de la mâchoire :** Les rapports de pharmacovigilance indiquent des cas d'ostéonécrose de la mâchoire chez des patients traités par des bisphosphonates oraux et intraveineux, y compris, mais sans s'y limiter, chez des patients atteints de cancer recevant un traitement ou chez des patients ayant reçu un traitement dentaire effractif, comme un traitement de canal ou l'extraction d'une dent (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament survenus lors de la surveillance postcommercialisation).

Avant un traitement par ACTONEL ou par ACTONEL DR, le patient doit subir un examen dentaire de routine. Les patients qui présentent des facteurs de risque (p. ex., cancer, immunosuppression, chimiothérapie, traitement par des inhibiteurs de l'angiogenèse ou des corticostéroïdes, radiothérapie de la tête et du cou, mauvaise hygiène buccodentaire et diabète) doivent subir un examen dentaire et recevoir des soins dentaires préventifs appropriés avant que commence le traitement par ACTONEL ou par ACTONEL DR.

Pendant un traitement par le risédronate sodique, le patient doit conserver une bonne hygiène buccodentaire, aller régulièrement chez le dentiste et signaler sans tarder tout symptôme buccodentaire. Il doit également, dans la mesure du possible, éviter toute intervention dentaire effractive, mais continuer de se faire nettoyer les dents régulièrement et garder une bonne hygiène buccodentaire. Pour les patients nécessitant une chirurgie dentaire, il n'existe aucune donnée laissant penser que l'interruption du traitement par le bisphosphonate avant l'intervention réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. En cas d'ostéonécrose de la mâchoire chez un patient prenant du bisphosphonate, une chirurgie de la région atteinte peut aggraver son état. Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la prise en charge des patients qui doivent subir une chirurgie dentaire et tenir compte d'une évaluation des risques et des avantages pour chacun des patients.

**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 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. Bien que le lien de cause à effet n'ait pas été établi, le rôle des bisphosphonates ne peut être écarté.

**Douleur musculosquelettique :** La surveillance postcommercialisation indique que des douleurs osseuses, articulaires ou musculaires graves et occasionnellement incapacitantes ont été signalées chez des patients prenant des bisphosphonates (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Le délai d'apparition des symptômes variait d'un jour à quelques mois après le début de la prise du médicament. Chez la plupart des patients, les symptômes ont cessé après l'arrêt du médicament.

Chez un sous-groupe de patients, les symptômes sont réapparus lorsqu'on a recommencé la prise du même médicament ou d'un autre bisphosphonate. Envisagez l'arrêt du traitement si des symptômes graves surviennent.

### **Ophthalmologique**

Des troubles oculaires, incluant une conjonctivite, une uvéite, une épisclérite, une iritite et une sclérite, ont été signalés lors du traitement par ACTONEL. 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**

L'emploi du risédronate sodique n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

### **Populations particulières**

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité du risédronate sodique chez les enfants et les adolescents en pleine croissance n'ont pas été établies.

**Femmes enceintes :** Le risédronate sodique n'est pas destiné à être utilisé pendant la grossesse. Il n'existe aucune étude sur l'emploi du risédronate sodique chez les femmes enceintes.

**Femmes qui allaitent :** Le risédronate sodique n'est pas destiné à être utilisé chez les mères qui allaitent. On ignore si le risédronate est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Le risédronate a été décelé chez des rats exposés à des rates en lactation pendant une période de 24 heures après l'administration de la dose, ce qui indique un faible degré de transfert dans le lait. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain et comme les bisphosphonates peuvent avoir des effets indésirables graves chez le nourrisson, on devrait soit cesser l'allaitement, soit mettre fin à l'administration du médicament, en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

**Gériatrie :** Dans les études portant sur le traitement de l'ostéoporose par ACTONEL et ACTONEL DR, 26 à 46 % des patients étaient âgés de 65 à 75 ans et 10 à 23 % avaient plus de 75 ans. Lors de ces études, on n'a observé aucune différence globale quant à l'efficacité ou à l'innocuité entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes (< 65 ans, voir ESSAIS CLINIQUES).

### **Surveillance et analyses de laboratoire**

**Ostéonécrose de la mâchoire :** Avant un traitement par ACTONEL ou par ACTONEL DR, le patient doit subir un examen dentaire de routine. Les patients qui présentent des facteurs de risque (p. ex., cancer, immunosuppression, chimiothérapie, traitement par des inhibiteurs de l'angiogenèse ou par des corticostéroïdes, radiothérapie de la tête et du cou, mauvaise hygiène buccodentaire et diabète) doivent subir un examen dentaire et recevoir des soins dentaires préventifs appropriés avant que commence le traitement par ACTONEL ou par ACTONEL DR. Pendant un traitement par ACTONEL ou par ACTONEL DR, le patient doit aller régulièrement chez le dentiste.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les bisphosphonates peuvent causer des troubles des voies digestives supérieures comme la dysphagie, l'œsophagite, l'ulcère de l'œsophage et l'ulcère gastrique. Il est donc important de suivre les recommandations posologiques (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les douleurs musculosquelettiques, bien que rarement graves, ont constitué un effet indésirable fréquemment signalé chez les patients ayant reçu ACTONEL et ACTONEL DR, quelles que soient l'indication et la forme posologique. Lors d'études portant sur le traitement de l'ostéoporose par ACTONEL et ACTONEL DR, les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient les douleurs abdominales, la dyspepsie et les nausées. De plus, la diarrhée était l'effet indésirable le plus fréquemment signalé avec la dose mensuelle la plus élevée d'ACTONEL.

Dans le cadre d'études avec ACTONEL portant sur la maladie osseuse de Paget, les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient la diarrhée, les nausées, les douleurs abdominales et les céphalées.

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

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et de leur fréquence approximative.*

**Traitement et prévention de l'ostéoporose postménopausique :** ACTONEL administré à raison de 5 mg par jour a été étudié pendant une période allant jusqu'à 3 ans chez plus de 5 000 participantes aux essais cliniques de phase III sur le traitement ou la prévention de l'ostéoporose postménopausique. La plupart des événements indésirables signalés dans ces essais ont été d'une gravité soit légère, soit modérée, et n'ont pas entraîné le retrait de l'étude. La répartition des événements indésirables graves a été semblable d'un groupe à l'autre. De plus, l'incidence globale des événements indésirables a été comparable chez les patientes traitées par ACTONEL et chez celles recevant le placebo.

Dans le tableau 1, on énumère les événements indésirables considérés comme possiblement ou probablement liés à la prise du médicament chez  $\geq 1$  % des patientes traitées par ACTONEL à raison de 5 mg par jour lors des essais de phase III sur l'ostéoporose postménopausique. On a mis fin au traitement pour cause d'événements indésirables graves chez 5,5 % des patientes ayant reçu ACTONEL à raison de 5 mg par jour et chez 6,0 % des patientes sous placebo.

<b>Tableau 1</b> <b>Événements indésirables liés au médicament*, signalés chez ≥ 1 % des patientes traitées par ACTONEL à 5 mg par jour lors des essais de phase III sur l'ostéoporose postménopausique</b>		
Événement indésirable	ACTONEL à 5 mg n = 1 742 (%)	Placebo n = 1 744 (%)
<b>Ensemble de l'organisme</b>		
Douleurs abdominales	4,1	3,3
Céphalées	2,5	2,3
Asthénie	1,0	0,7
<b>Appareil digestif</b>		
Dyspepsie	5,2	4,8
Nausées	4,8	5,0
Constipation	3,7	3,6
Diarrhée	2,9	2,5
Flatulences	2,1	1,8
Gastrite	1,1	0,9
<b>Peau et annexes</b>		
Éruption cutanée	1,4	0,9
Prurit	1,0	0,5

\* Considéré comme étant possiblement ou probablement lié à la prise du médicament par des chercheurs de l'étude clinique.

**Administration hebdomadaire :** Dans l'essai multicentrique à double insu d'une durée de 1 an, au cours duquel on a comparé l'administration hebdomadaire d'ACTONEL à 35 mg à l'administration quotidienne d'ACTONEL à 5 mg dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées, les profils d'innocuité et de tolérabilité ont été similaires, dans l'ensemble, pour les 2 schémas posologiques par voie orale.

La proportion de patientes ayant souffert d'un trouble des voies digestives supérieures et la nature de cette manifestation étaient comparables dans le groupe traité par ACTONEL à raison de 35 mg, 1 fois par semaine, et dans le groupe ayant reçu ACTONEL à raison de 5 mg par jour. En plus des effets indésirables susmentionnés signalés dans le cadre des essais cliniques sur l'ostéoporose avec ACTONEL, on a signalé de l'arthralgie (ACTONEL à 35 mg, 2,1 %; ACTONEL à 5 mg, 1,3 %) chez ≥ 1 % des patientes, et chez un plus grand nombre de patientes recevant ACTONEL à 35 mg par semaine que de patientes recevant 5 mg par jour.

Dans l'étude multicentrique à double insu d'une durée de 1 an comparant le traitement par ACTONEL à 35 mg (1 fois par semaine) avec un placebo dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées, les profils d'innocuité et de tolérabilité globaux des 2 groupes étaient comparables à l'exception de l'arthralgie. En particulier, 1,5 % des patientes du groupe recevant ACTONEL à 35 mg (1 fois par semaine) et 0,7 % des patientes du groupe placebo ont présenté une arthralgie. Le profil d'innocuité global observé dans cette étude n'a démontré aucune différence significative entre les traitements par ACTONEL à 5 mg (1 fois par jour) et par ACTONEL à 35 mg (1 fois par semaine).

**ACTONEL DR :** Dans une étude multicentrique à double insu d'une durée de 2 ans ayant comparé l'administration hebdomadaire après le déjeuner d'ACTONEL DR à 35 mg à celle d'ACTONEL à 5 mg 1 fois par jour dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes postménopausées, des manifestations gastro-intestinales indésirables ont été signalées chez 38,8 % des patientes recevant ACTONEL DR à 35 mg, comparativement à 34,9 % de celles assignées à ACTONEL à 5 mg. Des douleurs abdominales, des vomissements et des douleurs abdominales hautes ont été signalés plus fréquemment par des patientes traitées par ACTONEL DR (6,2, 4,9 et 3,6 %) que par celles prenant ACTONEL à 5 mg (3,3, 3,3 et 2,6 %). Les autres manifestations signalées plus fréquemment par les patientes assignées à ACTONEL DR comprenaient la diarrhée, la constipation, la rhinopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures et la pharyngite.

**Administration mensuelle : 2 jours consécutifs par mois** – Dans le cadre d'un essai multicentrique à double insu d'une durée de 1 an sur le traitement de l'ostéoporose chez des femmes postménopausées comparant ACTONEL à 75 mg administré pendant 2 jours consécutifs par mois à ACTONEL à 5 mg par jour, les profils d'innocuité globaux des schémas posologiques étaient semblables. La proportion de patientes ayant souffert d'un trouble des voies digestives supérieures et la nature de ces manifestations étaient comparables dans le groupe traité par ACTONEL à 75 mg 2 jours consécutifs par mois et dans le groupe traité par ACTONEL à 5 mg par jour. En plus des effets indésirables susmentionnés, on a signalé de l'arthralgie (ACTONEL à 75 mg, 1,5 %; ACTONEL à 5 mg, 1,0 %), des vomissements (ACTONEL à 75 mg, 1,1 %; ACTONEL à 5 mg, 1,0 %) et une gastrite érosive (ACTONEL à 75 mg, 1,0 %; ACTONEL à 5 mg, 0,3 %) chez  $\geq 1$  % des patientes, et chez un plus grand nombre de patientes recevant ACTONEL à 75 mg que de patientes recevant ACTONEL à 5 mg par jour.

Des symptômes compatibles avec la réaction inflammatoire aiguë ont été signalés. En se basant sur le signalement de l'un ou l'autre des 33 symptômes compatibles avec la réaction inflammatoire aiguë (sans notion d'imputabilité) dans les 5 premiers jours suivant la première dose, l'incidence globale de réaction inflammatoire aiguë a été de 7,6 % pour les patientes recevant ACTONEL à 75 mg 2 jours consécutifs par mois et de 3,6 % pour les patientes recevant ACTONEL à 5 mg par jour. Une fièvre ou un syndrome grippal (sans notion d'imputabilité) se produisant dans les 5 premiers jours suivant la première dose ont été signalés par 0,6 % des patientes du groupe traité par ACTONEL à 75 mg 2 jours consécutifs par mois et 0,0 % des patientes du groupe traité par ACTONEL à 5 mg par jour.

**1 fois par mois** – Dans le cadre d'un essai multicentrique à double insu d'une durée de 1 an sur le traitement de l'ostéoporose chez des femmes postménopausées comparant ACTONEL à 150 mg 1 fois par mois à ACTONEL à 5 mg par jour, les profils d'innocuité globaux des 2 schémas posologiques étaient semblables. La proportion de patientes ayant souffert d'un trouble des voies digestives supérieures et la nature de ces manifestations étaient comparables dans le groupe traité par ACTONEL à 150 mg 1 fois par mois et dans le groupe traité par ACTONEL à 5 mg par jour. En plus des effets indésirables susmentionnés, on a signalé de la diarrhée (ACTONEL à 150 mg, 3,1 %; ACTONEL à 5 mg, 0,5 %), des vomissements (ACTONEL à 150 mg, 1,5 %; ACTONEL à 5 mg, 0,6 %), de l'arthralgie (ACTONEL à 150 mg, 1,5 %; ACTONEL à 5 mg, 0,9 %) et de la myalgie (ACTONEL à 150 mg, 1,1 %; ACTONEL

à 5 mg, 0,3 %) chez  $\geq 1$  % des patientes, et chez un plus grand nombre de patientes recevant ACTONEL à 150 mg que de patientes recevant ACTONEL à 5 mg par jour.

Des symptômes compatibles avec la réaction inflammatoire aiguë ont été signalés. En se basant sur le signalement de l'un ou l'autre des 33 symptômes compatibles avec la réaction inflammatoire aiguë (sans notion d'imputabilité) survenant dans les 3 premiers jours suivant la première dose et persistant moins de 7 jours, l'incidence globale de réaction inflammatoire aiguë a été de 5,2 % pour les patientes du groupe recevant ACTONEL à 150 mg 1 fois par mois et de 1,1 % pour les patientes du groupe recevant ACTONEL à 5 mg par jour. Une fièvre ou un syndrome grippal (sans notion d'imputabilité) se produisant dans les 3 premiers jours suivant la première dose et persistant moins de 7 jours ont été signalés par 1,4 % des patientes du groupe traité par ACTONEL à 150 mg 1 fois par mois et 0,2 % des patientes du groupe traité par ACTONEL à 5 mg par jour.

**Traitement de l'ostéoporose chez les hommes, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse :** Dans une étude multicentrique à double insu, menée sur 2 ans et comparant 35 mg d'ACTONEL 1 fois par semaine (n = 191) à un placebo (n = 93) chez des hommes ostéoporotiques, les profils d'innocuité et de tolérabilité globaux des 2 groupes de traitement ont été comparables.

Le pourcentage de patients ayant connu un événement indésirable des voies digestives supérieures était plus élevé, et le profil de ces événements était plus grave dans le groupe placebo (18 %) que chez les patients traités par 35 mg d'ACTONEL 1 fois par semaine (8 %).

Outre les événements indésirables décrits précédemment, les événements indésirables suivants ont été décrits chez  $\geq 2$  % des patients et chez davantage de patients sous ACTONEL que chez ceux qui recevaient un placebo dans l'étude sur l'ostéoporose chez l'homme (les événements sont cités sans notion d'imputabilité) : hypoesthésie (ACTONEL à 35 mg, 2 %; placebo, 1 %), néphrolithiase (ACTONEL à 35 mg, 3 %; placebo, 0 %), hypertrophie bénigne de la prostate (ACTONEL à 35 mg, 5 %; placebo, 3 %) et arythmies (ACTONEL à 35 mg, 2 %; placebo, 0 %).

**Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes :** ACTONEL administré à raison de 5 mg par jour a fait l'objet de 2 essais de phase III sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes ayant réuni plus de 500 patients. Le profil des effets indésirables au sein de cette population est comparable au profil observé lors des essais sur l'ostéoporose postménopausique.

L'incidence générale des effets indésirables s'est révélée comparable dans les groupes ACTONEL (5 mg par jour) et les groupes placebo, sauf en ce qui touche les douleurs dorsales et articulaires. Des douleurs dorsales ont été signalées chez 8,8 % des patients sous placebo et chez 17,8 % des patients ayant reçu ACTONEL; 14,7 % des patients des groupes placebo et 24,7 % des sujets traités par ACTONEL ont fait état de douleurs articulaires. La plupart des effets indésirables signalés étaient d'intensité légère ou modérée et n'ont pas entraîné le retrait du sujet. On a interrompu le traitement pour cause d'effets indésirables graves chez 2,9 % des patients traités par ACTONEL (5 mg par jour) et chez 5,3 % des patients sous placebo. La survenue d'événements indésirables ne semble pas liée à l'âge, au sexe ou à la race du patient.

Dans le tableau 2, on dresse la liste des événements indésirables considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement chez  $\geq 1$  % des patients traités par ACTONEL à raison de 5 mg par jour lors des essais de phase III sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes.

<b>Tableau 2</b> <b>Événements indésirables liés au médicament*, signalés chez <math>\geq 1</math> % des patients traités par ACTONEL à 5 mg par jour lors des essais de phase III sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes</b>		
Événement indésirable	ACTONEL à 5 mg n = 174 (%)	Placebo (témoin) n = 170 (%)
<b>Ensemble de l'organisme</b>		
Douleurs abdominales	4,0	4,7
Céphalées	1,1	1,2
<b>Appareil digestif</b>		
Dyspepsie	5,7	2,9
Nausées	5,7	5,3
Constipation	2,9	3,5
Diarrhée	2,9	3,5
Sécheresse de la bouche	1,1	0,6
Duodénite	1,1	0,0
Œsophagite	1,1	0,0
Flatulences	1,1	1,8
Troubles gastro-intestinaux	1,1	0,0
<b>Système nerveux</b>		
Étourdissements	1,1	1,2
<b>Peau et annexes</b>		
Éruption cutanée	1,1	2,4
Problèmes de peau	1,1	0,0

\* Considéré comme étant possiblement ou probablement lié à la prise du médicament par des chercheurs de l'étude clinique.

**Résultats endoscopiques :** Les études cliniques sur ACTONEL administré à raison de 5 mg par jour ont réuni plus de 5 700 patients et ont porté sur le traitement de même que sur la prévention de l'ostéoporose postménopausique et de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes. Bon nombre des sujets à l'étude présentaient une affection gastro-intestinale préalable et ont pris des AINS ou de l'AAS en concomitance avec ACTONEL. On a encouragé les chercheurs à procéder à une endoscopie chez tout patient se plaignant de symptômes gastro-intestinaux d'intensité modérée à élevée tout en maintenant l'insu. Ces endoscopies ont été effectuées chez un nombre égal de patients provenant des groupes traités et des groupes placebo (ACTONEL : 75; placebo : 75).

Le pourcentage de sujets qui, selon l'endoscopie, présentaient une muqueuse normale de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum était semblable pour le traitement actif et le placebo (ACTONEL : 21 %; placebo : 20 %). En règle générale, les résultats endoscopiques positifs étaient eux aussi comparables parmi les différents groupes. On a signalé un nombre plus élevé de duodénites légères chez les patients traités par ACTONEL. Toutefois, les ulcères du duodénum ont été plus nombreux chez ceux ayant reçu un placebo. Les résultats importants d'un point de vue clinique (perforations, ulcères ou saignement) dans cette population aux prises avec des symptômes ont été semblables parmi les différents groupes (ACTONEL : 39 %; placebo : 51 %).

Aux évaluations effectuées au terme de 1 an de traitement dans les études ayant comparé ACTONEL à 35 mg 1 fois par semaine à ACTONEL à 5 mg par jour ainsi que l'administration d'ACTONEL DR à 35 mg par semaine à celle d'ACTONEL à 5 mg par jour dans la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique, les endoscopies n'ont pas mis de lien en lumière entre la dose et le nombre de sujets ayant obtenu des résultats endoscopiques positifs, d'une part, pas plus qu'entre la dose et le siège des anomalies décelées, d'autre part. Ces endoscopies ont été réalisées uniquement auprès des patientes consentantes qui se plaignaient de troubles gastro-intestinaux modérés à graves.

Lors de 2 essais d'une durée de 1 an sur le traitement de l'ostéoporose chez des femmes postménopausées comparant ACTONEL à 75 mg 2 jours consécutifs par mois et ACTONEL à 150 mg 1 fois par mois, respectivement, à ACTONEL à 5 mg par jour, un pourcentage semblable de patientes de chacun des 2 groupes recevant le schéma posologique intermittent a présenté au moins une anomalie endoscopique comparativement au groupe recevant le schéma posologique quotidien (ACTONEL à 75 mg, 3,2 %; ACTONEL à 5 mg, 3,1 % et ACTONEL à 150 mg, 3,4 %; ACTONEL à 5 mg, 4,2 %).

**Maladie osseuse de Paget :** ACTONEL a été étudié chez plus de 390 patients atteints de la maladie osseuse de Paget. Les effets indésirables signalés étaient habituellement d'intensité légère ou modérée et n'ont pas, en règle générale, nécessité l'arrêt du traitement. La survenue d'effets indésirables ne semble pas liée à l'âge, au sexe ni à la race des patients.

Dans une étude clinique de phase III, le profil des événements indésirables associés à ACTONEL et à Didronel<sup>®</sup> (comprimés d'etidronate disodique) s'est révélé comparable : 6,6 % (4/61) des patients ayant reçu ACTONEL à raison de 30 mg par jour pendant 2 mois ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables, comparativement à 8,2 % (5/61) des sujets traités par Didronel à raison de 400 mg par jour pendant 6 mois.

Le tableau 3 dresse une liste des événements indésirables possiblement ou probablement liés à la prise du médicament, signalés chez  $\geq 1$  % des patients traités par ACTONEL à 30 mg (1 fois par jour) lors de l'essai de phase III sur la maladie osseuse de Paget.

**Tableau 3**  
**Événements indésirables liés au médicament\*, signalés chez ≥ 1 % des patients traités par**  
**ACTONEL à 30 mg par jour lors des essais de phase III sur la maladie osseuse de Paget**

Événement indésirable	ACTONEL 30 mg/jour x 2 mois n = 61 %	Didronel 400 mg/jour x 6 mois n = 61 %
<b>Ensemble de l'organisme</b>		
Douleurs abdominales	6,6	3,3
Céphalées	4,9	6,6
Infections	3,3	6,6
Syndrome grippal	1,6	0,0
Raideur de la nuque	1,6	1,6
Néoplasme	1,6	0,0
Douleurs	1,6	8,2
Douleurs thoraciques	1,6	0,0
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	13,1	9,8
Nausées	8,2	4,9
Constipation	3,3	1,6
Flatulences	3,3	4,9
Colite	1,6	0,0
<b>Métabolisme et nutrition</b>		
Œdème périphérique	1,6	0,0
Hypocalcémie	1,6	0,0
Perte de poids	1,6	0,0
<b>Appareil locomoteur</b>		
Arthralgie	9,8	8,2
Crampes dans les jambes	1,6	0,0
Myasthénie	1,6	0,0
Douleurs osseuses	1,6	0,0
<b>Système nerveux</b>		
Étourdissements	1,6	0,0
<b>Appareil respiratoire</b>		
Apnée	1,6	0,0
Bronchite	1,6	0,0
Sinusite	1,6	0,0
<b>Peau</b>		
Éruption cutanée	1,6	0,0
<b>Organes des sens</b>		
Amblyopie	1,6	0,0
Lésion de la cornée	1,6	0,0
Sécheresse oculaire	1,6	0,0
Douleurs aux oreilles	1,6	1,6
Acouphènes	1,6	0,0
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Nycturie	1,6	0,0

\* Considéré comme étant possiblement ou probablement lié à la prise du médicament par des chercheurs de l'étude clinique.

Les patients qui présentaient des antécédents d'affection ou d'anomalie des voies digestives supérieures n'ont pas été exclus de l'étude comparative de phase III dans lequel on a comparé ACTONEL à Didronel. De même, les patients qui prenaient des AINS ou de l'AAS y ont été admis. Dans le groupe ACTONEL (30 mg par jour), la proportion de patients ayant présenté des effets indésirables d'intensité légère ou modérée touchant les voies digestives supérieures a été comparable à celle du groupe Didronel, et on n'a observé d'effets indésirables graves touchant les voies digestives supérieures dans aucun de ces groupes.

#### **Effets indésirables du médicament moins fréquents survenus au cours des essais cliniques**

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez  $\leq 1\%$  des patients ayant reçu ACTONEL quelle que soit l'indication :

- Peu fréquents : (0,1 % à 1,0 %) : duodénite, iritis.
- Rares (< 0,1 %) : anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques, glossite.

#### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

De faibles diminutions asymptomatiques des concentrations sériques de calcium et de phosphore ont été observées chez certains patients. Des élévations asymptomatiques des concentrations de parathormone (PTH) ont été notées chez certains patients prenant ACTONEL DR (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique).

De rares cas de leucémie ont été signalés à la suite d'un traitement par des bisphosphonates. L'existence d'un lien de causalité avec le traitement ou la maladie sous-jacente du patient n'a pas été établie.

#### **Effets indésirables du médicament survenus lors de la surveillance postcommercialisation**

**Réactions d'hypersensibilité et réactions cutanées :** Œdème de Quincke, éruption cutanée généralisée et toxidermies bulleuses, parfois graves.

**Musculosquelettique et tissus conjonctifs :** Fracture de la diaphyse fémorale dite « à faible énergie », ostéonécrose de la mâchoire (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Ophthalmologie :** Conjonctivite, épisclérite, iritis, sclérite et uvéite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Aucune étude portant expressément sur les interactions médicamenteuses avec les comprimés pelliculés de risédronate sodique n'a été effectuée. Les études expérimentales chez l'animal ont démontré que le risédronate était très concentré dans l'os et qu'il n'était retenu qu'en quantité minimale dans les tissus mous. On n'a détecté de métabolite ni dans l'organisme en général, ni dans l'os. La liaison du risédronate aux protéines plasmatiques chez l'humain est faible (24 %), de sorte que le potentiel d'interaction avec d'autres médicaments qui se lient aux protéines est minime. Dans une autre étude chez l'animal, on n'a noté aucun signe d'induction enzymatique hépatique microsomale. En somme, le risédronate sodique ne subit aucun métabolisme général, n'induit pas les enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> et affiche un faible taux de liaison protéique.

Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que le risédronate sodique interagisse avec d'autres médicaments par un déplacement de la liaison protéique, une induction enzymatique ou une altération du métabolisme d'autres agents.

Des études menées *in vitro* semblent indiquer que la quantité d'EDTA contenue dans la préparation d'ACTONEL DR (environ 1,5 mM) n'influence pas significativement la solubilité aqueuse des antiviraux (nelfinavir, lamivudine et emtricitabine) et des médicaments à faible indice thérapeutique (digoxine, carbonate de lithium et chlorure de potassium). Par conséquent, leur administration concomitante avec ACTONEL DR est peu susceptible de nuire à leur absorption.

### **Interactions médicament-médicament**

Les sujets des essais cliniques ont été exposés à une vaste gamme de médicaments concomitants d'emploi courant (y compris des AINS, des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, des inhibiteurs de la pompe à protons, des antiacides, des antagonistes du calcium, des bêtabloquants, des diurétiques thiazidiques, des glucocorticoïdes, des anticoagulants, des anticonvulsivants et des glucosides cardiotoniques). Bien qu'aucun signe manifeste d'interaction cliniquement significative n'ait été relevé dans le cadre des études cliniques, ces données ne permettent pas d'écarter le risque de telles interactions.

Les médicaments mentionnés dans le tableau 4 proviennent de rapports de cas d'interaction médicamenteuse ou encore d'interactions prévisibles en raison de l'ampleur attendue et de la gravité de l'interaction (c.-à-d. celles qui sont établies comme étant contre-indiquées).

**Tableau 4**  
**Interactions médicamenteuses avérées ou prévisibles avec ACTONEL/ACTONEL DR**

	Référence	Effet	Commentaire clinique
Antiacides et suppléments de calcium contenant des cations polyvalents (comme le calcium, le magnésium, l'aluminium et le fer)	EC/T	Interférence avec l'absorption d'ACTONEL et d'ACTONEL DR. L'administration conjointe d'ACTONEL DR et d'un supplément de calcium après le déjeuner a réduit la biodisponibilité d'ACTONEL DR d'environ 38 %.	Ces médicaments doivent donc être administrés à un autre moment de la journée qu'ACTONEL ou ACTONEL DR (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Hormonothérapie substitutive (HTS)	EC	Pas d'effet clinique significatif pour ACTONEL.	Si approprié, ACTONEL peut être utilisé en même temps qu'une HTS (voir ESSAIS CLINIQUES, Étude 11). Il n'existe aucune donnée sur la prise concomitante d'ACTONEL DR et d'une HTS.
Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> (anti-H <sub>2</sub> ) et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	EC	Parmi les utilisateurs d'anti-H <sub>2</sub> et d'IPP, l'incidence des événements indésirables des voies digestives supérieures a été comparable entre les patients traités par ACTONEL et ceux qui ont reçu un placebo.	Au sein du groupe de plus de 5 700 patients ayant pris part aux études de phase III sur l'emploi d'ACTONEL à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 21 % utilisaient des anti-H <sub>2</sub> ou des IPP.
		L'incidence des effets indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable chez les utilisateurs d'anti-H <sub>2</sub> et d'IPP, que leur traitement ait été hebdomadaire ou quotidien.	Par ailleurs, dans l'essai de 1 an au cours duquel on a comparé les posologies hebdomadaire et quotidienne d'ACTONEL chez des femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose, au moins 9 % des participantes faisaient usage d'anti-H <sub>2</sub> ou d'IPP, et ce, tant dans le groupe recevant 35 mg, 1 fois par semaine, que dans le groupe recevant 5 mg par jour.
		Il a été démontré que l'administration concomitante d'IPP et d'ACTONEL DR altère la biodisponibilité d'ACTONEL DR (voir ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Absorption).  Les effets de l'administration concomitante d'anti-H <sub>2</sub> sur la biodisponibilité d'ACTONEL DR n'ont pas été évalués.	Dans l'essai de 2 ans au cours duquel on a comparé les posologies quotidiennes d'ACTONEL DR chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, au moins 8 % et 14 % des participantes faisaient usage d'anti-H <sub>2</sub> ou d'IPP dans le groupe recevant ACTONEL DR et dans celui recevant 5 mg par jour, respectivement.  L'administration concomitante d'ACTONEL DR et d'anti-H <sub>2</sub> ou d'IPP est déconseillée.
Inhibiteurs de l'angiogenèse	T	Ostéonécrose de la mâchoire	L'administration concomitante de risédronate sodique et d'un inhibiteur de l'angiogenèse peut augmenter le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. La prudence est donc de mise. Les patients qui prennent un inhibiteur de l'angiogenèse doivent subir un examen dentaire avant de commencer un traitement par ACTONEL ou ACTONEL DR (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

EC : essai clinique; T : théorique.

Au sein du groupe de plus de 5 700 patients ayant pris part aux études de phase III sur l'emploi d'ACTONEL à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 31 % ont dit faire usage d'AAS et 48 % ont dit prendre des AINS. Parmi ces utilisateurs d'AAS ou d'AINS, l'incidence d'événements indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable entre les patients traités par ACTONEL et ceux qui ont reçu un placebo.

Dans l'étude de 1 an au cours de laquelle on a comparé l'administration d'ACTONEL à 35 mg 1 fois par semaine à l'administration d'ACTONEL à 5 mg par jour, 56 % des participantes ont dit faire usage d'AAS et 41 % ont dit prendre des AINS. L'incidence d'événements indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable entre les groupes traités avec ACTONEL 1 fois par semaine et 1 fois par jour.

Dans l'étude de phase III ayant comparé l'administration hebdomadaire d'ACTONEL DR à 35 mg tout de suite après le déjeuner à ACTONEL à 5 mg par jour, 22 % des utilisatrices d'AINS/d'AAS, tous groupes confondus, ont présenté des réactions gastro-intestinales hautes indésirables. Parmi les non-utilisatrices, 16 % des patientes qui prenaient chaque semaine ACTONEL DR à 35 mg tout de suite après le déjeuner ont souffert d'une telle réaction indésirable, comparativement à 13 % de celles traitées par ACTONEL à 5 mg par jour.

Dans 2 études de 1 an au cours desquelles on a comparé ACTONEL à 75 mg 2 jours consécutifs par mois et ACTONEL à 150 mg 1 fois par mois à ACTONEL à 5 mg par jour chez des femmes postménopausées, 55 % (75 mg) et 46 % (150 mg) des patientes ont dit prendre de l'AAS ou des AINS. Chez ces utilisatrices d'AAS ou d'AINS, l'incidence d'événements indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable entre les groupes traités par ACTONEL, que leur traitement ait été mensuel ou quotidien.

### **Interactions médicament-aliment**

Les avantages cliniques peuvent être compromis si ACTONEL n'est pas pris à jeun.

ACTONEL DR doit être pris avec de la nourriture. Lorsqu'il a été comparé à celui par ACTONEL à 5 mg, le traitement par ACTONEL DR a résulté en une incidence supérieure de douleurs abdominales hautes alors qu'il était administré avant le déjeuner, à jeun. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour obtenir des renseignements concernant la posologie du médicament.

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

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été étudiées.

### **Effets du médicament avec les produits de laboratoire**

On sait qu'il y a interférence entre les bisphosphonates et les agents d'imagerie osseuse. On n'a cependant pas mené d'études visant précisément ACTONEL et ACTONEL DR.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Les patients doivent recevoir un supplément de calcium et de vitamine D si l'apport alimentaire est insuffisant (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

#### **Comprimés pelliculés d'ACTONEL (risédronate sodique)**

- ACTONEL doit être pris à jeun au moins 30 minutes avant d'ingérer le premier aliment, la première boisson (en dehors de l'eau ordinaire) ou tout autre médicament de la journée. Les aliments, les médicaments et les boissons (autres que l'eau ordinaire) peuvent nuire à l'absorption d'ACTONEL (voir Posologie recommandée et ajustement posologique, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Chaque comprimé d'ACTONEL doit être avalé entier alors que les patients sont en position verticale, avec suffisamment d'eau ordinaire ( $\geq 120$  ml) pour faciliter le transit du médicament jusqu'à l'estomac.
- Les patients qui prennent ACTONEL ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Les comprimés d'ACTONEL ne doivent pas être mâchés ni coupés ni écrasés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Les médicaments contenant des cations polyvalents (p. ex., calcium, magnésium, aluminium et fer) peuvent nuire à l'absorption d'ACTONEL. Par conséquent, ils doivent être administrés à un autre moment de la journée qu'ACTONEL.
- 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'ACTONEL.

#### **Comprimés d'ACTONEL DR (risédronate sodique) à action retardée**

- ACTONEL DR doit être pris le matin, avec le déjeuner, qui peut être composé d'aliments riches en matières grasses, de café, de thé, de lait, de jus d'orange, etc. (voir Posologie recommandée et ajustement posologique). Une incidence supérieure de douleurs abdominales hautes a été enregistrée lorsqu'ACTONEL DR a été pris à jeun, avant le déjeuner (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicament-aliment).
- Chaque comprimé d'ACTONEL DR doit être avalé entier alors que les patients sont en position verticale, avec suffisamment d'eau ordinaire ( $\geq 120$  ml) pour faciliter le transit du médicament jusqu'à l'estomac.
- Les patients qui prennent ACTONEL DR ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

- Les comprimés d'ACTONEL DR ne doivent pas être mâchés ni coupés ni écrasés. Il faut faire attention de ne pas abîmer l'enrobage externe du comprimé qui doit rester intact jusqu'à ce que le comprimé parvienne dans l'intestin grêle, où il se dissoudra et où l'ingrédient actif sera libéré (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Les suppléments de calcium et les antiacides peuvent nuire à l'absorption d'ACTONEL DR. Par conséquent, ils doivent être administrés à un autre moment de la journée qu'ACTONEL DR.
- 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'ACTONEL.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

**Pour toutes les indications et les posologies :** Il est important que les patients soient informés d'accorder une attention particulière aux recommandations posologiques, car le défaut de s'y conformer pourrait nuire aux avantages cliniques du traitement.

**Traitement de l'ostéoporose postménopausique :** Les schémas posologiques recommandés sont une dose quotidienne (5 mg), une dose hebdomadaire (35 mg, comprimés pelliculés et comprimés à action retardée 1 fois par semaine) le duo mensuel (75 mg administrés 2 jours consécutifs par mois, aux mêmes jours consécutifs du calendrier chaque mois) ou une dose mensuelle (1 comprimé de 150 mg 1 fois par mois, au même jour du calendrier chaque mois), par voie orale.

**Prévention de l'ostéoporose postménopausique :** Les schémas posologiques recommandés sont une dose quotidienne (5 mg) ou une dose hebdomadaire (comprimés pelliculés de 35 mg 1 fois par semaine), par voie orale.

**Traitement de l'ostéoporose chez les hommes, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse :** La posologie recommandée est un comprimé pelliculé de 35 mg, 1 fois par semaine, par voie orale.

**Traitement et prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes :** La posologie recommandée est de 5 mg par jour, par voie orale.

**Traitement de la maladie osseuse de Paget :** La posologie recommandée est de 30 mg par jour, par voie orale, pendant 2 mois. Un second traitement peut être envisagé (après une période d'observation d'au moins 2 mois à la suite du traitement) si une rechute s'est produite, ou si le premier traitement n'est pas parvenu à normaliser le taux sérique de phosphatases alcalines. Dans le cas d'une réadministration, la dose et la durée du traitement sont identiques à celles du traitement initial. On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration de plus de 2 traitements.

**Insuffisance rénale :** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est  $\geq 30$  ml/min, ni chez les personnes âgées. L'emploi d'ACTONEL n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min).

**Gériatrie :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Gériatrie).

### **Dose oubliée**

**Dose quotidienne :** Les patients doivent être informés que s'ils oublient une dose d'ACTONEL à 5 mg ou à 30 mg, ils devraient prendre 1 comprimé d'ACTONEL comme ils le feraient normalement à la dose suivante. Les patients ne doivent pas doubler la dose suivante ou prendre 2 comprimés le même jour.

**Dose hebdomadaire :** Les patients doivent être informés que s'ils oublient une dose d'ACTONEL ou d'ACTONEL DR à 35 mg le jour prévu, ils devraient prendre 1 comprimé le jour où ils constatent leur oubli. Par la suite, ils prendront leur comprimé le jour habituel, revenant ainsi à leur schéma de traitement initial de 1 comprimé, 1 fois par semaine, le jour initialement désigné. Les patients ne doivent pas prendre 2 comprimés le même jour.

**Duo mensuel :** Si les patients oublient de prendre un comprimé ou les 2 comprimés du duo mensuel d'ACTONEL à 75 mg et que la prochaine prise mensuelle est prévue plus de 7 jours plus tard, on devrait donner aux patients les instructions suivantes :

- Si les 2 comprimés ont été oubliés, prendre 1 comprimé d'ACTONEL à 75 mg le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté, puis l'autre comprimé le surlendemain matin;
- Si 1 seul comprimé d'ACTONEL à 75 mg a été oublié, prendre un comprimé le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté.

Les patients devraient ensuite revenir au schéma du duo mensuel d'ACTONEL à 75 mg initialement prévu, soit un comprimé pendant 2 jours consécutifs chaque mois. Les patients ne devraient pas prendre plus de 2 comprimés de 75 mg dans une même période de 7 jours. Si les patients oublient de prendre un comprimé ou les 2 comprimés du duo mensuel d'ACTONEL à 75 mg et que la prochaine prise mensuelle est prévue moins de 7 jours plus tard, les patients devraient attendre la date prévue de la prochaine prise mensuelle, puis continuer de prendre le duo mensuel d'ACTONEL à 75 mg 2 jours consécutifs chaque mois aux dates initialement prévues.

**Dose mensuelle (1 fois par mois) :** Les patients doivent être informés que s'ils oublient une dose de 150 mg d'ACTONEL (1 comprimé de 150 mg) et que la prochaine prise mensuelle est prévue plus de 7 jours plus tard, ils devraient prendre le comprimé oublié le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté. Les patients devraient ensuite revenir au schéma posologique d'ACTONEL à 150 mg initialement prévu.

Si une dose de 150 mg d'ACTONEL est oubliée et que la prochaine prise mensuelle est prévue moins de 7 jours plus tard, les patients devraient attendre la date prévue de la prochaine prise mensuelle, puis continuer de prendre ACTONEL à 150 mg. Les patients ne devraient pas prendre plus de 150 mg d'ACTONEL dans une même période de 7 jours.

## **SURDOSAGE**

On peut s'attendre chez certains patients à des diminutions du taux sérique de calcium à la suite d'un surdosage important. Il est également possible que certains de ces patients présentent des signes et symptômes d'hypocalcémie.

Du lait ou des antiacides contenant du calcium, du magnésium et de l'aluminium peuvent être ingérés pour lier ACTONEL (comprimés pelliculés) et réduire l'absorption du médicament; les effets de cette mesure sur l'absorption d'ACTONEL DR (comprimés à action retardée) n'ont pas été évalués. La préparation d'ACTONEL DR est moins sensible aux effets liants des cations divalents. En cas de surdosage important, on peut envisager d'éliminer le médicament non absorbé par lavage gastrique, pourvu que ce dernier soit réalisé dans un délai de 30 minutes suivant l'ingestion. Les modalités habituellement efficaces dans le traitement de l'hypocalcémie, y compris l'administration de calcium par voie intraveineuse, devraient ramener le taux de calcium ionisé à la normale et soulager les signes et les symptômes d'hypocalcémie.

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le risédronate sodique, un pyridinylbisphosphonate sous forme héli-pentahydratée avec une petite quantité de monohydrate, inhibe la résorption ostéoclastique des os et module le métabolisme osseux. Le risédronate a une haute affinité avec les cristaux d'hydroxylapatite dans les os et est un puissant inhibiteur de la résorption osseuse. Au niveau cellulaire, le risédronate inhibe les ostéoclastes. Les ostéoclastes adhèrent normalement à la surface des os, mais montrent des signes de résorption active réduite (p. ex., absence de bordure plissée). L'hystomorphométrie chez les rats, les chiens, les pourceaux miniatures et les humains a montré que le traitement au risédronate réduisait le renouvellement osseux (c.-à-d. la fréquence d'activation, soit la fréquence à laquelle les foyers de remodelage osseux sont activés) et la résorption osseuse aux foyers de remodelage.

### **Pharmacodynamique**

**Traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées :** L'ostéoporose est une maladie osseuse dégénérative et débilitante caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une augmentation du risque de fracture de la colonne vertébrale, de la hanche et du poignet. Le diagnostic peut être confirmé par la découverte d'une faible masse osseuse, d'une fracture révélée par radiographie, d'antécédents de fracture ostéoporotique, d'une diminution de la taille ou d'une cyphose indiquant une fracture vertébrale. L'ostéoporose se produit chez les hommes et les femmes, mais elle est plus courante chez les femmes après la ménopause.

Chez l'humain en bonne santé, la formation et la résorption osseuses sont étroitement liées; le vieil os est résorbé et remplacé par de l'os nouvellement formé. Dans le cas de l'ostéoporose postménopausique, la résorption osseuse l'emporte sur l'ostéoformation, ce qui entraîne une

perte osseuse et un risque accru de fracture osseuse. Après la ménopause, le risque de fracture de la colonne vertébrale et de la hanche augmente de façon très marquée; environ 40 % des femmes âgées de 50 ans subiront, avant leur décès, une fracture de la colonne vertébrale, de la hanche ou du poignet attribuable à l'ostéoporose. Le risque de fracture est 5 fois plus élevé chez un sujet ayant déjà subi une fracture ostéoporotique que chez celui qui n'a jamais subi de fracture. Un homme sur cinq de plus de 50 ans subira une fracture ostéoporotique, le plus souvent au niveau de la colonne vertébrale, de la hanche ou du poignet.

Le traitement par le risédronate sodique diminue le taux élevé de renouvellement osseux et corrige le déséquilibre entre la résorption osseuse et l'ostéoformation, typique de l'ostéoporose postménopausique. Dans les essais cliniques, l'administration d'ACTONEL à des femmes postménopausées s'est traduite, à des doses quotidiennes de 2,5 mg seulement, par des diminutions liées à la dose des marqueurs biochimiques du renouvellement osseux, y compris les marqueurs urinaires de la résorption osseuse et les marqueurs sériques de l'ostéoformation. À 5 mg par jour, la régression des marqueurs de la résorption s'est manifestée dans un délai de 14 jours de traitement. Les variations des marqueurs de l'ostéoformation ont été observées plus tard que les changements des marqueurs de la résorption, phénomène attendu vu l'interdépendance de la formation et de la résorption osseuses; on a noté une régression d'environ 20 % de l'ostéoformation dans un délai de 3 mois de traitement. Les marqueurs du renouvellement osseux ont atteint un nadir se situant environ 40 % en dessous des valeurs de départ au sixième mois du traitement et sont demeurés stables pendant un traitement ininterrompu d'une durée allant jusqu'à 3 ans.

Ces données démontrent qu'une dose quotidienne de 5 mg d'ACTONEL administrée à des femmes postménopausées amène une réduction rapide de la résorption osseuse sans suppression exagérée de l'ostéoformation. Le renouvellement osseux diminue dès les 2 premières semaines de traitement et, au plus, dans un délai d'environ 6 mois, avec l'obtention d'un nouvel état d'équilibre qui se rapproche plus étroitement du taux de renouvellement osseux de la femme préménopausée.

Lors d'études évaluant l'administration hebdomadaire et l'administration mensuelle d'ACTONEL dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes postménopausées, on a observé des baisses régulières du taux des marqueurs de la résorption osseuse (50-60 %) et de l'ostéoformation (30-40 %) après 12 mois. De la même façon, dans une étude de 2 ans sur l'administration hebdomadaire d'ACTONEL DR à 35 mg dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes postménopausées, on a observé, par rapport au début du traitement, des baisses régulières du taux des marqueurs de la résorption osseuse (47-50 % et 49-54 %) et de l'ostéoformation (33-34 % et 35-37 %) après 12 et 24 mois, respectivement.

L'inhibition de la résorption osseuse a donné lieu, dans un délai de 6 mois, à des diminutions asymptomatiques et habituellement transitoires, par rapport aux valeurs de départ, du calcium sérique (environ 2 %) et du phosphate sérique (environ 5 %), de même qu'à des augmentations compensatoires de la parathormone (PTH) sérique, chez les patientes traitées par ACTONEL à raison de 5 mg par jour dans le cadre d'essais sur l'ostéoporose postménopausique. Aucune autre diminution du calcium ni du phosphate sériques, ni augmentation de la PTH, n'ont été observées chez des femmes postménopausées traitées pendant une période allant jusqu'à 3 ans.

Lors des 2 essais de 1 an sur le traitement de l'ostéoporose chez des femmes postménopausées ayant permis de comparer l'administration d'ACTONEL à 35 mg 1 fois par semaine et ACTONEL à 150 mg 1 fois par mois, respectivement, à ACTONEL à 5 mg par jour, les variations moyennes du calcium, du phosphate et de la PTH sériques par rapport aux valeurs de départ ont été similaires pour chacun des schémas posologiques intermittents lorsque comparés au schéma posologique quotidien. Lors de l'essai de 1 an comparant ACTONEL à 75 mg administré pendant 2 jours consécutifs par mois à ACTONEL à 5 mg par jour, le pourcentage moyen de variation par rapport aux valeurs de départ s'élevait respectivement à 0,8 % et à 0,2 % pour le calcium sérique, à -1,1 % et à -1,9 % pour le phosphate ainsi qu'à -11,7 % et à -3,0 % pour la PTH.

Dans une étude d'une durée de 2 ans ayant comparé l'administration hebdomadaire d'ACTONEL DR à 35 mg à la prise quotidienne d'ACTONEL à 5 mg dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes postménopausées, un semblable pourcentage moyen de variation de la calcémie et de la phosphatémie a été observé entre le début de l'étude et le terme des 2 années de traitement pour les 2 schémas posologiques oraux. Les effets sur la PTH d'ACTONEL DR à 35 mg par semaine et d'ACTONEL à 5 mg par jour ont été évalués auprès de femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose. Au terme de 2 ans de traitement, parmi les femmes dont le taux était normal au départ, une concentration de PTH supérieure à 65 ng/l (limite supérieure de la normale) a été enregistrée chez 12 % des femmes traitées par ACTONEL DR à 35 mg chaque semaine tout de suite après le déjeuner et 6 % de celles recevant ACTONEL à 5 mg par jour. Toujours parmi les femmes dont le taux était normal au départ, une concentration de PTH supérieure à 97 ng/l (1,5 fois la limite supérieure de la normale) a été notée à 2 ans chez 3 % des femmes traitées par ACTONEL DR à 35 mg chaque semaine tout de suite après le déjeuner et aucune des femmes recevant ACTONEL à 5 mg par jour. Aucun écart significatif sur le plan clinique n'a été relevé entre les groupes de traitement pour ce qui est des concentrations de calcium, de phosphore et de magnésium.

En accord avec les effets d'ACTONEL sur les marqueurs biochimiques du renouvellement osseux, des doses orales quotidiennes de seulement 2,5 mg ont produit des augmentations significatives et liées à la dose de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire (ACTONEL à 2,5 mg : 3-3,7 %; ACTONEL à 5 mg : 4-4,5 %) après 12 mois de traitement dans des essais de grande envergure portant sur l'ostéoporose postménopausique. On a également observé, sur la même période, une réponse liée à la dose en mesurant la DMO du col fémoral (ACTONEL à 2,5 mg : 0,7-0,9 %; ACTONEL à 5 mg : 1,5-2 %). Lors de 3 essais de 1 an sur l'administration hebdomadaire et mensuelle d'ACTONEL dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes postménopausées comparant ACTONEL à 35 mg 1 fois par semaine, ACTONEL à 75 mg 2 jours consécutifs par mois et ACTONEL à 150 mg 1 fois par mois, respectivement, à ACTONEL à 5 mg par jour, les variations moyennes par rapport aux valeurs de départ au chapitre de la DMO de la colonne lombaire, de tout le fémur proximal, du col fémoral et du grand trochanter se sont révélées similaires pour chacun des schémas posologiques intermittents lorsque comparés au schéma posologique quotidien. Dans l'étude d'une durée de 2 ans sur ACTONEL DR à 35 mg par semaine, il a été démontré qu'au terme de 1 et de 2 ans de traitement, ACTONEL DR à 35 mg par semaine était non inférieur au schéma hebdomadaire d'ACTONEL à 5 mg pour la variable d'efficacité principale, soit le pourcentage de variation de

la DMO de la colonne lombaire par rapport aux valeurs de départ. Les résultats des 2 groupes de traitement étaient également semblables au chapitre du pourcentage de variation par rapport aux valeurs de départ de la DMO de tout le fémur proximal, du grand trochanter et du col fémoral. Une non-infériorité d'ACTONEL DR par rapport à ACTONEL à 5 mg a été constatée. Au terme de 2 ans de traitement, le pourcentage moyen de variation de la DMO de la colonne lombaire par rapport aux valeurs de départ était de 4,1 % pour ACTONEL à 5 mg et de 5,2 % pour ACTONEL DR à 35 mg (intervalle de confiance [IC] de la limite supérieure à -0,355 %; voir ESSAIS CLINIQUES, Traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées). Les comprimés d'ACTONEL DR sont enduits d'un enrobage gastrorésistant qui retarde la libération du risédronate jusqu'à son arrivée dans l'intestin grêle. Les comprimés des autres préparations d'ACTONEL sont pelliculés.

**Traitement de l'ostéoporose chez les hommes, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse :** Dans un essai clinique de 2 ans dans le traitement de l'ostéoporose chez les hommes, ACTONEL à 35 mg 1 fois par semaine a réduit le N-télopeptide du collagène sous forme liée (NTX) dans l'urine (un marqueur de la résorption osseuse) et la phosphatase alcaline osseuse (PAL-O) sérique (un marqueur de l'ostéoformation) d'environ 40 et 30 % respectivement par rapport à leur valeur initiale, en 12 mois. Les marqueurs de renouvellement osseux ont tous montré une diminution statistiquement significative du renouvellement osseux par rapport à la valeur initiale et comparativement au placebo pour toutes les mesures effectuées au cours de l'étude. Les diminutions du renouvellement osseux étaient observées dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement et maintenues tout au long de l'étude sur 2 ans.

**Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes :** L'exposition prolongée aux glucocorticoïdes ( $\geq 7,5$  mg par jour de prednisone ou l'équivalent) provoque une perte osseuse rapide en diminuant l'ostéoformation et en augmentant la résorption osseuse. C'est au cours des 6 premiers mois du traitement que la perte osseuse est la plus rapide, mais celle-ci persiste, quoiqu'elle soit ralentie, tant que sont administrés les glucocorticoïdes.

L'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes se caractérise par une faible masse osseuse qui entraîne un risque accru de fracture (surtout au niveau des vertèbres, de la hanche et des côtes). Elle frappe tant les hommes que les femmes; environ 50 % des personnes recevant un traitement au long cours par des glucocorticoïdes subiront des fractures. Le risque relatif de fracture de la hanche chez les patients recevant plus de 7,5 mg par jour de prednisone est plus que doublé (RR = 2,27); quant au risque relatif de fracture vertébrale, il est multiplié par 5 (RR = 5,18).

Le traitement par ACTONEL diminue la résorption osseuse sans inhiber directement l'ostéoformation. Au cours d'essais cliniques de 1 an sur le traitement et la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, une dose quotidienne d'ACTONEL à 5 mg a amené des réductions rapides et statistiquement significatives des marqueurs biochimiques du renouvellement osseux, baisses comparables aux diminutions observées dans l'ostéoporose postménopausique. L'excrétion urinaire du N-télopeptide du collagène sous forme liée (un marqueur de la résorption osseuse) et la phosphatase alcaline sérique spécifique du tissu osseux (un marqueur de l'ostéoformation) ont été réduites de 50 à 55 %, et de 25 à 30 %, respectivement, au cours des 3 à 6 mois ayant suivi l'instauration du traitement. La régression a été manifeste dans un

délai de 14 jours, et la réduction des marqueurs du renouvellement osseux s'est maintenue tout le long du traitement par ACTONEL.

ACTONEL administré à raison de 5 mg par jour exerce un effet favorable sur la densité minérale osseuse et réduit le risque de fracture vertébrale d'environ 70 % par rapport à un placebo, ce qui va de pair avec la variation des marqueurs biochimiques du renouvellement osseux (voir ESSAIS CLINIQUES, Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes).

**Maladie osseuse de Paget :** La maladie osseuse de Paget est une ostéopathie chronique focale caractérisée par un remodelage osseux grandement accéléré et anarchique. À une résorption ostéoclastique excessive succède une néoformation osseuse ostéoblastique qui entraîne le remplacement d'une architecture osseuse normale par une structure osseuse désorganisée, hypertrophiée et affaiblie.

Les manifestations cliniques de la maladie osseuse de Paget varient, allant de l'absence de symptômes à une lourde morbidité imputable aux douleurs osseuses, aux déformations osseuses, aux fractures pathologiques et aux complications d'ordre neurologique ou autre. Pour évaluer objectivement la gravité de l'atteinte et la réponse au traitement, on a le plus souvent recours au dosage des phosphatases alcalines sériques, marqueurs biochimiques de l'activité de la maladie.

ACTONEL est un bisphosphonate dont l'effet principal est d'inhiber la résorption osseuse. Cette action est liée à l'effet inhibiteur de la substance sur les ostéoclastes. Au cours de l'essai clinique de phase III, ACTONEL, administré à raison de 30 mg par jour pendant 2 mois, a donné lieu à des réductions significatives (81-88 %;  $p < 0,001$ ) du taux sérique excédentaire de phosphatases alcalines, ainsi qu'à des réductions significatives du taux sérique des phosphatases alcalines osseuses spécifiques (Ostase, 67-70 %) et du taux urinaire de désoxypyridinoline/créatinine (47-51 %). Les baisses étaient manifestes à peine 1 mois après le début du traitement et se sont graduellement accentuées (après le traitement de 2 mois), comme ont permis de le constater les mesures réalisées mensuellement pendant 6 mois. On a observé des diminutions cliniquement significatives du taux de phosphatases alcalines sériques à partir du premier mois, et celles-ci se sont maintenues pendant 12 mois.

Des baisses asymptomatiques et peu marquées des taux sériques de calcium et de phosphore ont été enregistrées chez certains patients. Ces diminutions du taux de calcium sont associées à des élévations des taux sériques de PTH intacte et de 1,25-dihydroxycholécalférol, d'où une augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium.

La régression des marqueurs de la résorption osseuse (comme le taux urinaire de désoxypyridinoline/créatinine ou d'hydroxyproline/créatinine) précède habituellement celle des marqueurs de l'ostéof ormation (comme les phosphatases alcalines sériques). Cette différence témoigne du principal effet d'ACTONEL, soit l'inhibition de la résorption osseuse.

Le taux des marqueurs du renouvellement osseux continue de diminuer après l'interruption du traitement par ACTONEL. Ainsi, on doit suivre les patients pendant au moins 2 mois après la période de traitement de 2 mois de façon à évaluer le plein effet du médicament.

## Pharmacocinétique

	$C_{\max}$ (ng/ml)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2,z}$ (h)	$SSC_{0-\infty}$ (ng h/ml)	Clairance (l/h/kg)	$V_z$ (l/kg)
Comprimé de 5 mg; dose simple	0,85	0,93 <sup>a</sup>	206,1	3,45	19,94	5 542
Comprimé de 30 mg; dose simple	4,2	0,87 <sup>a</sup>	226,1	17,1	23,60	7 542
Comprimé de 35 mg; dose multiple <sup>b</sup> , état d'équilibre	10,6	0,49	Nd	53,3	12,9	nd
Comprimé DR de 35 mg; dose simple	14,1	3,0 <sup>d</sup>	Nd	34,2 <sup>e</sup>	nd	nd
Comprimé de 75 mg; dose multiple <sup>c</sup> , état d'équilibre	19,3 <sup>d</sup>	0,66 <sup>a</sup>	299,7 <sup>d</sup>	180,7 <sup>d</sup>	14,8 <sup>a</sup>	nd
Comprimé de 150 mg; dose simple	74,8 <sup>d</sup>	0,66 <sup>d</sup>	349,6 <sup>d</sup>	332,4 <sup>d</sup>	6,94 <sup>d</sup>	3 118 <sup>d</sup>
<sup>a</sup> moyenne arithmétique. <sup>b</sup> administré de manière hebdomadaire. <sup>c</sup> administré 2 jours consécutifs par mois (dose mensuelle totale : 150 mg). <sup>d</sup> moyenne géométrique. $t_{1/2,z}$ est la demi-vie de la phase exponentielle terminale. $V_z$ est le volume final de distribution non corrigé pour la biodisponibilité. nd non déterminé. <sup>e</sup> $SSC_{t_{\text{dem}}}$ (surface sous la courbe, avant le traitement jusqu'à la dernière concentration quantifiable).						

**Absorption :** À la suite de l'administration d'une dose orale du comprimé pelliculé, l'absorption, qui intéresse l'ensemble des voies digestives supérieures, est relativement rapide ( $t_{\max} \sim 1$  heure). L'absorption n'est pas liée à la dose jusqu'à concurrence de 75 mg 2 jours consécutifs par mois; l'exposition systémique augmente de manière non proportionnelle à 150 mg (environ 2 fois supérieure à l'augmentation proportionnelle escomptée d'après la dose). Un état d'équilibre sérique est observé dans un délai de 57 jours d'administration quotidienne. La biodisponibilité orale moyenne du comprimé pelliculé de 30 mg se situe à 0,63 % et est bioéquivalente à celle d'une solution. Lorsque le produit est administré 30 minutes avant le déjeuner, l'étendue de l'absorption est réduite de 55 % comparativement à l'administration à jeun (c.-à-d. aucun aliment ni boisson 10 heures avant l'administration ou 4 heures après celle-ci). L'administration 1 heure avant le déjeuner réduit l'étendue de l'absorption de 30 % comparativement à l'administration à jeun. L'administration 30 minutes avant le déjeuner ou 2 heures après un repas donne des résultats semblables quant à l'étendue de l'absorption.

ACTONEL DR (risédronate sodique) en comprimés de 35 mg à action retardée a atteint sa concentration sérique maximale en 3 heures environ. Les données sur son excrétion urinaire ont révélé que la fraction absorbée de la dose d'ACTONEL DR est indépendante de la dose pour toute la gamme posologique étudiée (dose simple, 20-100 mg).

Dans une étude de pharmacocinétique croisée ayant évalué les effets de la nourriture sur le médicament, la biodisponibilité des comprimés d'ACTONEL DR à 35 mg à action retardée a diminué d'environ 30 % lorsqu'ils ont été administrés immédiatement après un déjeuner riche en matières grasses, comparativement à leur administration 4 heures avant un repas. La

biodisponibilité des comprimés de 35 mg d'ACTONEL DR administrés après un déjeuner riche en matières grasses était environ de 2 à 4 fois supérieure à celle des comprimés pelliculés de 35 mg de risédronate administrés 30 minutes avant un déjeuner de ce genre. D'une étude à l'autre, la biodisponibilité d'ACTONEL DR n'a pas été influencée par différents types de déjeuner, renfermant tous diverses quantités de matières grasses et de calories.

Dans une autre étude, l'administration d'ACTONEL DR après le souper a entraîné une augmentation d'environ 87 % de l'exposition au médicament, comparativement à son administration après le déjeuner. L'innocuité et l'efficacité de l'administration d'ACTONEL DR après le souper n'ont pas été évaluées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Une étude pharmacocinétique croisée menée après l'approbation du médicament a évalué l'impact de l'administration concomitante d'ésoméprazole sur la biodisponibilité d'ACTONEL DR. L'ésoméprazole était administré 1 heure avant le déjeuner pendant une période de 6 jours précédant une dose d'ACTONEL DR administré après le déjeuner au jour 6. Les valeurs médianes résultantes du  $t_{max}$  étaient plus courtes (3,5 vs 5,0 heures), et les valeurs de la  $C_{max}$  et de l'ASC d'ACTONEL DR ont augmenté de 60 % et de 22 %, respectivement. Une augmentation de 47 % de la quantité de risédronate excrétée a aussi été observée.

**Distribution :** Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est de 6,3 l/kg chez l'humain. La liaison protéique du médicament dans le plasma humain est d'environ 24 %. Les études précliniques effectuées chez des rats et des chiens auxquels on a administré par voie intraveineuse des doses uniques de risédronate marquées au  $C^{14}$  indiquent qu'environ 60 % de la dose sont distribués dans l'os. Le reste de la dose est excrété dans l'urine. Après l'administration de doses orales répétées à des rats, le captage du risédronate dans les tissus mous a été jugé minime (0,001-0,01 %), et la concentration du médicament a diminué rapidement après la dernière dose.

**Métabolisme :** Aucune donnée ne permet de croire que le risédronate subit un métabolisme général.

**Excrétion :** Environ la moitié de la dose absorbée est excrétée dans l'urine dans un délai de 24 heures, et 85 % d'une dose intraveineuse est récupérée dans l'urine sur une période de 28 jours. La clairance rénale moyenne est de 105 ml/min (CV = 34 %) et la clairance totale moyenne, de 122 ml/min (CV = 19 %), la différence reflétant principalement une clairance non rénale ou une clairance secondaire à l'adsorption osseuse. La clairance rénale n'est pas liée à la concentration, et il existe une relation linéaire entre la clairance rénale et la clairance de la créatinine. La fraction non absorbée du médicament est éliminée sous forme intacte dans les fèces. Après l'absorption du risédronate, on obtient une aire sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps multiphasique avec une demi-vie initiale d'environ 1,5 heure et une demi-vie exponentielle terminale de 480 heures. Bien que l'on ignore le taux auquel les bisphosphonates sont éliminés de l'os humain, on a émis l'hypothèse selon laquelle la demi-vie de 480 heures correspondrait au délai de dissociation du risédronate de la surface osseuse.

## **Populations particulières et états pathologiques**

**Pédiatrie :** Les paramètres pharmacocinétiques du risédronate n'ont pas été étudiés chez les sujets de moins de 18 ans.

**Gériatrie :** La biodisponibilité et l'élimination du risédronate sont semblables chez les personnes âgées (> 65 ans) et les sujets plus jeunes. Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

**Sexe :** La biodisponibilité et l'élimination du risédronate à la suite d'une administration orale sont semblables chez l'homme et la femme.

**Race :** Les différences pharmacocinétiques attribuables à la race n'ont pas été étudiées.

**Insuffisance hépatique :** On ne s'est livré à aucune étude pour évaluer l'innocuité ou l'efficacité du risédronate chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. Le risédronate n'est pas métabolisé dans les préparations hépatiques de rat, de chien et d'humain. D'infimes quantités (< 0,1 % de la dose intraveineuse) du médicament sont excrétées dans la bile chez le rat. Il est donc peu probable qu'il faille modifier la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

**Insuffisance rénale :** Le risédronate est excrété intact principalement par les reins. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min). On estime que l'exposition au risédronate augmente de 44 % chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 20 ml/min. L'emploi d'ACTONEL et d'ACTONEL DR n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min) en raison d'une expérience clinique insuffisante.

**Polymorphisme génétique :** Il n'existe aucune donnée.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à une température ambiante contrôlée (20-25 °C).

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

### **ACTONEL**

**Ingrédients actifs :** Chaque comprimé de risédronate sodique pour administration orale renferme l'équivalent de 5 mg, de 30 mg, de 35 mg, de 75 mg ou de 150 mg de risédronate sodique anhydre sous la forme hémi-pentahydratée avec une petite quantité de forme monohydratée.

**Ingrédients non médicamenteux (comprimés pelliculés) :** carmin d'indigo (comprimés de 150 mg), cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté (comprimés de 5 mg, de 30 mg et de 35 mg), oxyde de fer jaune (comprimés de 5 mg et de 35 mg), oxyde de fer rouge (comprimés de 35 mg et de 75 mg), polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

Forme posologique	Présentation	Conditionnement
5 mg	Comprimés pelliculés ovales de couleur jaune portant la mention « RSN » gravée d'un côté et « 5 mg » de l'autre	Boîte de 28 comprimés sous plaquettes alvéolées
30 mg	Comprimés pelliculés ovales de couleur blanche portant la mention « RSN » gravée d'un côté et « 30 mg » de l'autre	Flacon de 30 comprimés
35 mg	Comprimés pelliculés ovales de couleur orange portant la mention « RSN » gravée d'un côté et « 35 mg » de l'autre	Boîte de 4 comprimés sous plaquettes alvéolées
75 mg	Comprimés pelliculés ovales de couleur rose portant la mention « RSN » gravée d'un côté et « 75 mg » de l'autre	Boîte de 2 comprimés sous plaquettes alvéolées
150 mg	Comprimés pelliculés ovales de couleur bleue portant la mention « RSN » gravée d'un côté et « 150 mg » de l'autre	Boîte de 1 comprimé sous plaquette alvéolée

### **ACTONEL DR**

**Ingrédients actifs :** Chaque comprimé de risédronate sodique pour administration orale renferme l'équivalent de 35 mg de risédronate sodique anhydre sous la forme hémi-pentahydratée avec une petite quantité de forme monohydratée.

**Ingrédients non médicamenteux (comprimés à action retardée) :** acide stéarique, cellulose microcristalline silicifiée, citrate de triéthyle, dispersion de copolymère d'acide méthacrylique, édétate disodique (EDTA), glycolate d'amidon sodique, oxyde de fer jaune, polysorbate 80, siméthicone, stéarate de magnésium et talc.

Forme posologique	Présentation	Conditionnement
35 mg	Comprimés à action retardée ovales de couleur jaune portant la mention « EC 35 » gravée d'un côté	Boîte de 4 comprimés sous plaquettes alvéolées

Le comprimé d'ACTONEL DR est enduit d'un enrobage gastrorésistant qui retarde la libération du risédronate jusqu'à ce que le comprimé parvienne dans l'intestin grêle. Les comprimés des autres préparations d'ACTONEL sont pelliculés et doivent être pris à jeun, avant le premier aliment de la journée.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

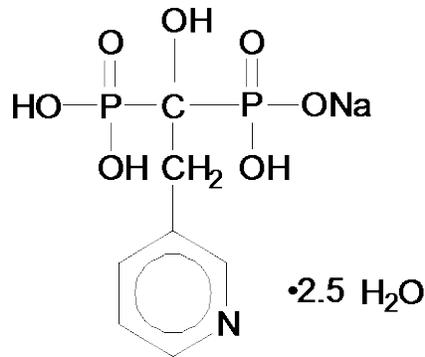
#### Substance pharmaceutique

**Nom propre :** risédronate sodique sous forme hémi-pentahydratée

**Nom chimique :** acide phosphonique, sel monosodique [1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)éthylidène]bis

**Formule moléculaire :**  $C_7H_{10}NO_7P_2Na \cdot 2.5H_2O$

**Formule développée :**



**Masse moléculaire :** 305,10 (forme anhydre)  
350,13 (forme hémi-pentahydratée)

**Solubilité :** Le risédronate sodique est soluble dans une solution de phosphate bipotassique ayant un pH de 7,0, dans l'hydroxyde de sodium 0,1 N et dans l'eau; il est très légèrement soluble dans l'acide chlorhydrique 0,1 N, pratiquement insoluble dans l'éthanol et insoluble dans l'isopropanol.

**pH d'une solution :** Le pH d'une solution aqueuse de risédronate sodique à 1,0 % est de 4,15.

**pKa :** Les 5 valeurs pKa du risédronate sodique sont les suivantes :  $pK_1 = 1,6 \pm 0,2$ ;  $pK_2 = 2,2 \pm 0,2$ ;  $pK_3 = 5,9 \pm 0,1$ ;  $pK_4 = 7,1 \pm 0,1$  et  $pK_5 = 11,7 \pm 0,3$ .

**Description :** Le risédronate sodique est une fine poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Le risédronate sodique se présente sous forme hémi-pentahydratée avec une petite quantité de forme monohydratée.

## ESSAIS CLINIQUES

### Traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées

#### Aspects démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai

N° d'étude	Méthodologie de l'essai <sup>a</sup>	Posologie	Durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Tranche d'âge (âge moyen)	Supplément quotidien**
						Vitamine D
1 VERT-MN	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour Placebo	2 ans 3 ans 3 ans	1 226	48-85 (71,0)	< 500 UI
2 VERT-NA	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour Placebo	1 an 3 ans 3 ans	2 458	28-85 (68,6)	< 500 UI
3	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour Placebo	2 ans	543	45-80 (64,7)	–
4	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour Placebo	12-18 mois	648	39-80 (62,5)	–
5	R, CA, DI, MC, GP	5 mg/jour 35 mg/semaine* 50 mg/semaine*	12 mois	1 456	48-95 (67,9)	< 500 UI
6	R, CA, DI, MC, GP	5 mg/jour 35 mg/semaine*†	24 mois	922	50-87 (65,7)	800-1 000 UI
7	R, CA, DI, MC, GP	5 mg/jour 75 mg x 2 jours/mois*	12 mois	1 229	50-86 (64,6)	400-800 UI
8	R, CA, DI, MC, GP	5 mg/jour 150 mg 1 fois/mois*	12 mois	1 292	50-88 (64,9)	400-500 à 1 000 UI

<sup>a</sup> R : randomisation; CA : traitement de comparaison actif; CP : contrôle contre placebo; DI : double insu; MC : multicentrique; GP : groupe parallèle.  
\* Placebo les autres jours du traitement. † Comprimés gastro-résistants de 35 mg pris après et avant le déjeuner.  
\*\* Les sujets de ces études ont pris un supplément de 1 000 mg de calcium élémentaire par jour.

Dans le cadre des études 1 et 2, les patientes ont été choisies sur la base d'une preuve radiographique de fracture vertébrale antérieure, et souffraient d'ostéoporose avérée. Le nombre moyen de fractures vertébrales préexistantes par patiente au début de l'étude était de 4 dans l'étude 1 et de 2,5 dans l'étude 2, avec une gamme étendue de niveaux de DMO de départ. Toutes les fractures (fractures vertébrales symptomatiques/douloureuses/cliniques et fractures vertébrales asymptomatiques/non douloureuses/silencieuses) ont été systématiquement enregistrées et mesurées par radiographies annuelles.

Dans le cadre des études 3 à 5, les femmes postménopausées ont été recrutées sur la base d'une faible masse osseuse au niveau de la colonne lombaire (c.-à-d. plus de 2 É.-T. en dessous de la moyenne préménopausique) plutôt qu'en fonction des antécédents de fracture vertébrale.

Lors des études 5 à 8, les patientes présentaient soit une masse osseuse de la colonne lombaire excédant 2,5 É.-T. sous la moyenne préménopausique, soit une masse osseuse de la colonne lombaire excédant 2,0 É.-T. sous la moyenne préménopausique et une fracture vertébrale préexistante.

Les patientes qui présentaient, au départ, des troubles des voies digestives supérieures ou des antécédents de telles anomalies n'étaient pas exclues d'emblée des études sur l'administration quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle d'ACTONEL ou l'administration hebdomadaire d'ACTONEL DR dans le traitement de l'ostéoporose, pas plus d'ailleurs que celles qui prenaient de l'AAS, des AINS ou des médicaments habituellement utilisés dans le traitement d'ulcères gastroduodénaux.

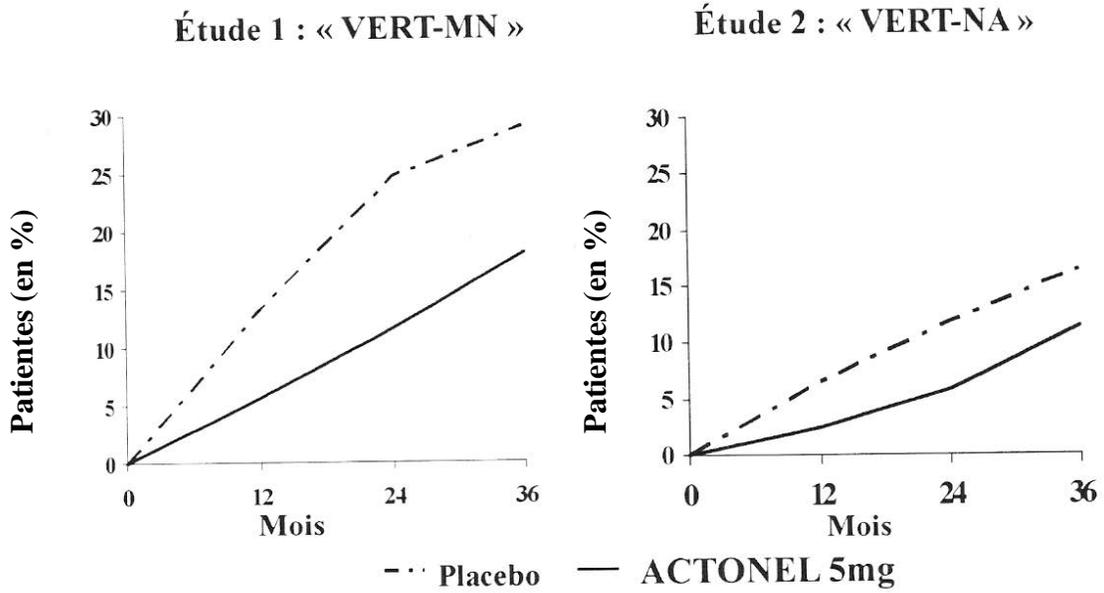
## **Résultats d'étude**

### **Résultats des études 1 et 2**

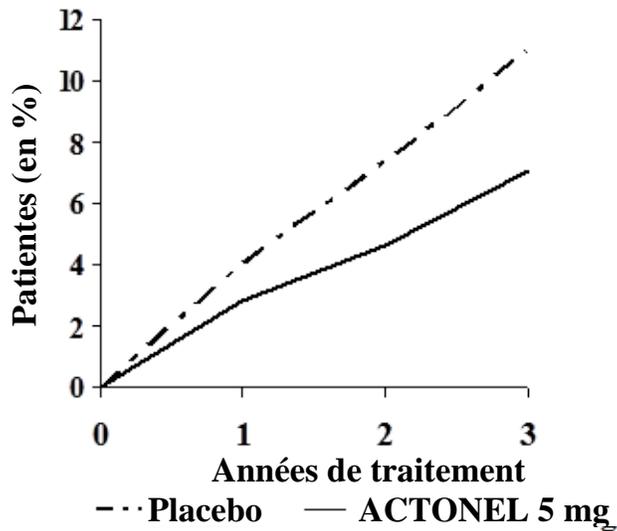
Les essais de base sur l'emploi d'ACTONEL (risédronate sodique) dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique démontrent clairement qu'une dose quotidienne de 5 mg d'ACTONEL réduit l'incidence des fractures vertébrales chez les patientes présentant une faible masse osseuse et ayant subi des fractures vertébrales, peu importe l'âge, le nombre d'années écoulées depuis la ménopause ou la gravité de la maladie au début de l'essai. À la dose quotidienne de 5 mg, ACTONEL a réduit considérablement le risque de nouvelles fractures vertébrales dans chacun des 2 essais d'envergure sur le traitement de l'ostéoporose. Mesuré à l'aide de radiographies annuelles, l'effet d'une dose quotidienne de 5 mg d'ACTONEL sur l'incidence des fractures vertébrales a été observé dès la première année de traitement dans chaque étude. Dans l'essai nord-américain, le traitement par ACTONEL à raison de 5 mg par jour pendant 1 an a réduit de façon significative le risque de nouvelles fractures vertébrales, soit de 65 %, par rapport au placebo ( $p < 0,001$ ). Dans l'essai multinational, une réduction significative semblable, soit de 61 %, a été notée ( $p = 0,001$ ). De plus, dans chacune des études, le traitement par ACTONEL à raison de 5 mg par jour a entraîné une baisse significative de la proportion de patientes ayant subi de nouvelles fractures vertébrales ou une aggravation de ce type de fractures. Les figures 1 et 2 ci-dessous illustrent l'incidence cumulative des fractures vertébrales et non vertébrales (c.-à-d. hanche, poignet, humérus, clavicule, bassin et jambe). Dans les 2 cas, l'incidence cumulative de ces types de fractures est inférieure avec ACTONEL par rapport au placebo à tous les stades du traitement, ce qui confirme l'effet positif d'ACTONEL sur la résistance osseuse.

<b>Tableau 7</b>					
<b>Effet d'ACTONEL sur les fractures, la taille et la densité minérale osseuse dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées</b>					
Critères d'évaluation	ACTONEL à 5 mg	Placebo	Différence moyenne par rapport au placebo	Réduction du risque relatif %	<i>p</i>
<b>Étude 1 : VERT-MN</b>					
Incidence cumulative de nouvelle fracture vertébrale sur 3 ans (% de patientes)	18,1	29,0		49	< 0,001
Variation annuelle médiane de la taille <sup>a</sup> (mm/an)	-1,33	-2,4			0,003
Augmentation moyenne de la DMO (%)					
6 mois                      Colonne lombaire	3,3	-0,1	3,4		< 0,001
36 mois                    Colonne lombaire	7,1	1,3	5,9		< 0,001
Col fémoral	2,0	-1,0	3,1		< 0,001
Trochanter	5,1	-1,3	6,4		< 0,001
36 mois                    Diaphyse du radius	0,5	-1,9	2,4		< 0,001
<b>Étude 2 : VERT-NA</b>					
Incidence cumulative de nouvelle fracture vertébrale sur 3 ans (% de patientes)	11,3	16,3		41	0,003
Variation annuelle médiane de la taille <sup>a</sup> (mm/an)	-0,67	-1,14			0,001
Augmentation moyenne de la DMO (%)					
6 mois                      Colonne lombaire	2,7	0,4	2,2		< 0,001
36 mois                    Colonne lombaire	5,4	1,1	4,3		< 0,001
Col fémoral	1,6	-1,2	2,8		< 0,001
Trochanter	3,3	-0,7	3,9		< 0,001
36 mois                    Diaphyse du radius	0,2	-1,4	1,6		< 0,001
<b>Études 1 et 2 combinées de façon prospective : VERT-MN et VERT-NA</b>					
Incidence cumulative de fracture non vertébrale <sup>b</sup> sur 3 ans (% de patientes)	7,1	11,0		36	0,005
<sup>a</sup> Mesurée avec un stadiomètre.					
<sup>b</sup> Fractures non vertébrales liées à l'ostéoporose (hanche, poignet, humérus, clavicule, bassin et jambe).					

**Figure 1**  
**Incidence cumulative de nouvelle fracture vertébrale chez les femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose**



**Figure 2**  
**Incidence cumulative des fractures non vertébrales liées à l'ostéoporose**  
**Études 1 et 2 combinées**



Le traitement par ACTONEL à raison de 5 mg par jour a été associé à une réduction significative d'environ 50 % du taux annuel de diminution de la taille par rapport au placebo.

La dose quotidienne de 5 mg d'ACTONEL a produit une augmentation progressive de la DMO de la colonne lombaire au cours des 3 années de traitement; cette hausse s'est révélée statistiquement significative par rapport aux valeurs de départ et au groupe placebo au bout du 6<sup>e</sup> mois, puis lors de toutes les évaluations subséquentes (12<sup>e</sup>, 18<sup>e</sup>, 24<sup>e</sup> et 36<sup>e</sup> mois).

### Résultats des études 3 et 4

<b>Tableau 8</b>				
<b>Effet d'ACTONEL sur la densité minérale osseuse dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées</b>				
Critères d'évaluation		ACTONEL à 5 mg par jour Augmentation moyenne de la DMO %	Placebo Augmentation moyenne de la DMO %	Différence moyenne par rapport au placebo %
<b>Étude 3</b>				
6 mois	Colonne lombaire	3,3	0,4	2,8**
24 mois	Colonne lombaire	4,1	0,0	4,1**
	Col fémoral	1,3	-1,0	2,3*
	Trochanter	2,7	-0,6	3,3**
<b>Étude 4</b>				
6 mois	Colonne lombaire	3,3	0,7	2,6**
18 mois	Colonne lombaire	5,2	0,3	5,0**
	Col fémoral	3,1	0,2	2,8**
	Trochanter	4,8	1,4	3,3**

vs placebo : \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

Dans les études 3 et 4, la dose quotidienne de 5 mg d'ACTONEL a produit des augmentations moyennes significatives au niveau de la DMO de la colonne lombaire comparativement au placebo à 6 mois chez les femmes présentant une faible masse osseuse. Par rapport au placebo après 1,5 à 2 ans, des augmentations moyennes significatives additionnelles de la DMO ont également été observées au niveau de la colonne lombaire, du col fémoral et du trochanter.

Les résultats de quatre essais d'envergure avec randomisation et groupe placebo (études 1 à 4) menés chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique (séparément et ensemble) démontrent qu'une dose quotidienne de 5 mg d'ACTONEL inverse la progression de la maladie, augmentant la DMO de la colonne vertébrale, de la hanche et du poignet par rapport au placebo.

## Résultats de l'étude 5

<b>Tableau 9</b> <b>Comparaison entre les administrations hebdomadaire et quotidienne d'ACTONEL</b> <b>dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées</b> <b>Analyse du principal paramètre d'efficacité chez les patientes s'étant rendues au terme de l'essai</b>		
	ACTONEL à 5 mg par jour Augmentation moyenne de la DMO % (IC à 95 %)	ACTONEL à 35 mg 1 fois par semaine Augmentation moyenne de la DMO % (IC à 95 %)
Critères d'évaluation	n = 391	n = 387
12 mois                  Colonne lombaire	4,0 (3,7; 4,3)	3,9 (3,6; 4,3)

Les résultats de l'analyse en intention de traiter selon la méthode de report de la dernière observation concordent avec ceux de l'analyse du principal paramètre d'efficacité réalisée chez les femmes ayant mené l'essai à bonne fin. Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée entre les 2 groupes de traitement au bout de 1 an quant à l'augmentation de la DMO par rapport aux valeurs de départ en d'autres points du squelette (tout le fémur proximal, le col fémoral et le grand trochanter). Compte tenu des résultats obtenus pour la DMO, on a conclu qu'ACTONEL administré à raison de 35 mg, 1 fois par semaine, n'est pas inférieur à ACTONEL administré à raison de 5 mg par jour.

Dans les essais avec ACTONEL administré à raison de 5 mg par jour, des modifications de la DMO de cette ampleur ont été associées à une diminution significative de l'incidence des fractures par rapport au placebo (voir tableau 7). Le fait qu'au cours de l'étude de 1 an comparant l'administration hebdomadaire d'ACTONEL à 35 mg à l'administration quotidienne d'ACTONEL à 5 mg, aucune différence significative sur le plan statistique n'ait été observée entre les groupes de traitement pour ce qui est du nombre de sujets ayant subi au moins 1 nouvelle fracture vertébrale au bout de 1 an vient appuyer cette conclusion. Dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, ACTONEL à 35 mg administré 1 fois par semaine est similaire sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité à ACTONEL à 5 mg administré 1 fois par jour.

## Résultats de l'étude 6

<b>Tableau 10</b> <b>Comparaison entre ACTONEL DR administré chaque semaine et ACTONEL administré quotidiennement dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées</b> <b>Analyse du principal paramètre d'efficacité*</b>		
Critères d'évaluation	ACTONEL à 5 mg Administration quotidienne Augmentation moyenne de la DMO % (IC à 95 %)	ACTONEL DR à 35 mg Administration hebdomadaire après le déjeuner Augmentation moyenne de la DMO % (IC à 95 %)
	n = 307	n = 307
12 mois* Colonne lombaire	3,1** (2,7; 3,5)	3,3** (2,9; 3,7)
24 mois† Colonne lombaire	4,1** (3,7; 4,6)	5,2** (4,7; 5,7)

\* Selon la méthode de report de la dernière observation ou avant le 12<sup>e</sup> mois.  
 † Selon la méthode de report de la dernière observation ou avant le 24<sup>e</sup> mois.  
 \*\* Indique une différence significative sur le plan statistique par rapport à l'avant traitement, déterminée par un intervalle de confiance (IC) à 95 % non corrigé pour les comparaisons multiples.

Dans une étude multicentrique à double insu d'une durée de 2 ans menée auprès de femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique, ACTONEL DR à 35 mg administré chaque semaine s'est révélé non inférieur sur le plan statistique à ACTONEL à 5 mg 1 fois par jour. À toutes les évaluations, les augmentations de la DMO étaient significatives sur le plan statistique ( $p < 0,05$ ) par rapport aux valeurs de départ, à tous les points évalués.

Au terme de 1 an de traitement, ACTONEL DR à 35 mg par semaine était non inférieur à ACTONEL à 5 mg pour la variable d'efficacité principale, soit le pourcentage de variation de la DMO de la colonne lombaire par rapport aux valeurs de départ. Les résultats des 2 groupes de traitement étaient également semblables au chapitre du pourcentage de variation par rapport aux valeurs de départ de la DMO de tout le fémur proximal, du grand trochanter et du col fémoral.

Au terme de 2 ans de traitement, ACTONEL DR à 35 mg par semaine administré après le déjeuner a été associé à une augmentation du pourcentage moyen de variation de la DMO de tout le fémur proximal (2,8) par rapport aux valeurs de départ significativement supérieure sur le plan statistique ( $p < 0,05$ ; sans ajustement en fonction des multiples comparaisons) à celle attribuée à ACTONEL à 5 mg par jour (2,2). Cette différence statistiquement significative au terme de 2 ans a aussi été observée dans le cas de la colonne lombaire (voir tableau 10). Les résultats des 2 groupes de traitement étaient également semblables au chapitre du pourcentage de variation de la DMO du col fémoral par rapport aux valeurs de départ.

Au terme de 2 ans de traitement, le pourcentage de répondantes (c.-à-d. présentant une variation de la DMO de la colonne lombaire  $> 0$  % par rapport aux valeurs de départ) dans le groupe ACTONEL DR à 35 mg par semaine (89 %) était significativement supérieur sur le plan statistique ( $p < 0,05$ ) à celui enregistré dans le groupe ACTONEL à 5 mg (82 %).

## Résultats de l'étude 7

<b>Tableau 11</b> <b>Comparaison entre ACTONEL administré 2 jours consécutifs par mois vs l'administration quotidienne dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées</b> <b>Analyse du principal paramètre d'efficacité*</b>		
Critères d'évaluation	ACTONEL à 5 mg par jour Augmentation moyenne de la DMO % (IC à 95 %)	ACTONEL à 75 mg Duo mensuel Augmentation moyenne de la DMO % (IC à 95 %)
	n = 527	n = 524
12 mois      Colonne lombaire	3,6 (3,3; 3,9)	3,4 (3,1; 3,7)
* Les résultats de l'analyse en intention de traiter effectuée selon la méthode de report de la dernière observation concordaient avec les résultats de l'analyse du principal paramètre d'efficacité auprès de la population.		

Lors de la première année d'un essai multicentrique et à double insu de 2 ans portant sur des femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose, le duo mensuel de 75 mg d'ACTONEL administré 2 jours consécutifs par mois n'a pas été trouvé inférieur à l'administration de 5 mg d'ACTONEL par jour.

Au plan statistique, ACTONEL à 75 mg administré 2 jours consécutifs par mois n'a pas été trouvé inférieur à ACTONEL à 5 mg administré quotidiennement quant au critère d'évaluation primaire du pourcentage de variation de la DMO de la colonne lombaire par rapport aux valeurs de départ après 1 an. Les résultats obtenus pour les 2 groupes de traitement étaient également semblables en ce qui a trait à l'augmentation de la DMO en d'autres points du squelette. L'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales signalées à titre d'événements indésirables était également similaire pour les 2 groupes de traitement. ACTONEL à 75 mg administré 2 jours consécutifs par mois est similaire sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité à ACTONEL à 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. L'efficacité et l'innocuité d'ACTONEL à 75 mg administré 2 jours consécutifs par mois n'ont pas été évaluées au-delà d'un traitement d'une durée de 1 an.

## Résultats de l'étude 8

<b>Tableau 12</b> <b>Comparaison entre ACTONEL administré 1 fois par mois vs l'administration quotidienne dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées</b> <b>Analyse du principal paramètre d'efficacité</b>		
Critère d'évaluation	ACTONEL à 5 mg par jour Augmentation moyenne de la DMO % (IC à 95 %)	ACTONEL à 150 mg 1 fois par mois Augmentation moyenne de la DMO % (IC à 95 %)
	n = 561	n = 578
12 mois*      Colonne lombaire	3,4 (3,0; 3,8)	3,5 (3,1; 3,9)
* Selon la méthode de report de la dernière observation.		

Lors de la première année d'un essai multicentrique et à double insu de 2 ans portant sur des femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose, ACTONEL à 150 mg 1 fois par mois n'a pas été trouvé inférieur à l'administration d'ACTONEL à 5 mg par jour. Au plan statistique, ACTONEL à 150 mg 1 fois par mois n'a pas été trouvé inférieur à ACTONEL à 5 mg par jour quant au critère d'évaluation primaire du pourcentage de variation de la DMO de la colonne lombaire par rapport aux valeurs de départ après 1 an. Les résultats obtenus pour les 2 groupes de traitement étaient également semblables en ce qui a trait à l'augmentation de la DMO à la colonne lombaire, de tout le fémur proximal, du col fémoral et du grand trochanter. L'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales signalées à titre d'événements indésirables était également similaire pour les 2 groupes de traitement. L'innocuité et l'efficacité d'ACTONEL à 150 mg 1 fois par mois et d'ACTONEL à 5 mg par jour sont similaires dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. L'innocuité et l'efficacité d'ACTONEL à 150 mg 1 fois par mois n'ont pas été évaluées au-delà d'un traitement d'une durée de 1 an.

**Histologie et histomorphométrie :** L'évaluation histomorphométrique de 278 échantillons de biopsies osseuses réalisées chez 204 femmes postménopausées ayant reçu ACTONEL à 5 mg ou un placebo, 1 fois par jour, pendant de 2 à 3 ans (y compris 74 paires de biopsies, dont 43 provenant de patientes traitées par ACTONEL) a révélé une régression modérée et attendue du renouvellement osseux chez les femmes traitées par ACTONEL.

L'examen histologique a montré l'absence, chez les femmes traitées par ACTONEL, d'ostéomalacie, de défaut de minéralisation de la substance osseuse ou de tout autre effet indésirable touchant l'os. Ces données attestent que l'os formé durant le traitement par ACTONEL est de qualité normale.

### Prévention de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées

#### Aspects démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai

Tableau 13							
Résumé des aspects démographiques des patientes pour les essais cliniques sur ACTONEL dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées							
N° d'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie	Durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Tranche d'âge (âge moyen)	Supplément quotidien	
						Calcium élémentaire	Vitamine D
9	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour	2 ans	383	42-63 (52,7)	1 000 mg	–
10	R, DI, CP, MC, GP	35 mg/semaine Placebo	1 an	280	44-64 (53,6)	1 000 mg	400 UI

R : randomisation; CP : contrôle contre placebo; DI : double insu; MC : multicentrique; GP : groupe parallèle.

La ménopause était survenue dans les 3 ans précédant l'étude chez les femmes de l'étude 9, et toutes ont reçu un supplément de calcium de 1 000 mg/jour. L'étude 10 incluait des femmes dont la ménopause était survenue depuis de 6 mois à 5 ans, sans ostéoporose. Toutes les participantes ont reçu 1 000 mg de calcium élémentaire et 400 UI de vitamine D par jour.

## Résultats de l'étude 9

<b>Tableau 14</b>				
<b>Effet d'ACTONEL à 5 mg par jour sur la densité minérale osseuse chez les femmes postménopausées sans ostéoporose</b>				
Critères d'évaluation	ACTONEL à 5 mg Augmentation moyenne de la DMO %	Placebo Augmentation moyenne de la DMO %	Différence moyenne par rapport au placebo %	
24 mois	Colonne lombaire	2,0	-2,5	4,5*
	Col fémoral	1,0	-2,3	3,3*
	Trochanter	2,3	-2,0	4,3*
* vs placebo : $p < 0,001$ .				

Des augmentations de la DMO ont été observées dès le troisième mois ayant suivi l'instauration du traitement par ACTONEL. La prévention de la perte osseuse au niveau de la colonne vertébrale a été observée chez la grande majorité des femmes traitées par ACTONEL. Par contre, la plupart des femmes sous placebo ont subi une perte osseuse significative et progressive, en dépit de l'administration de suppléments de calcium à raison de 1 000 mg par jour. La dose quotidienne de 5 mg d'ACTONEL a démontré une efficacité comparable chez les patientes qui présentaient une DMO de départ plus faible (plus de 1 É.-T. en dessous de la moyenne préménopausique) et chez celles dont la DMO était plus élevée.

## Résultats de l'étude 10

<b>Tableau 15</b>				
<b>Effet d'ACTONEL à 35 mg 1 fois par semaine sur la densité minérale osseuse chez les femmes postménopausées sans ostéoporose</b>				
Critères d'évaluation	ACTONEL à 35 mg 1 fois par semaine Augmentation moyenne de la DMO %	Placebo Augmentation moyenne de la DMO %	Différence moyenne par rapport au placebo %	
6 mois	Colonne lombaire	1,7	-0,5	2,2*
	Trochanter	1,0	-0,4	1,3*
	Col fémoral	0,4	-1,0	1,4*
12 mois	Colonne lombaire	1,9	-1,1	3,0*
	Trochanter	1,0	-0,7	1,7*
	Col fémoral	0,3	-1,0	1,3**
vs placebo : * $p \leq 0,0001$ ; ** $p < 0,0041$ .				

## Administration en concomitance avec une hormonothérapie substitutive

### Aspects démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai

<b>Tableau 16</b> <b>Résumé des aspects démographiques des patientes pour les essais cliniques sur ACTONEL</b> <b>Administration en concomitance avec une hormonothérapie substitutive</b>						
N° d'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie	Durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Tranche d'âge (âge moyen)	Sexe
11	R, CP, DI, MC, GP, traitement stratifié	ACTONEL à 5 mg/jour et œstrogènes conjugués à 0,625 mg/jour Placebo et œstrogènes conjugués à 0,625 mg/jour	1 an	524	37-82 (58,9)	Femme postménopausée
R : randomisation; CP : contrôle contre placebo; DI : double insu; MC : multicentrique; GP : groupe parallèle.						

Pour l'inclusion dans l'étude 11, les femmes présentaient une DMO moyenne de la colonne lombaire de 1,3 É.-T. en dessous de la moyenne préménopausique et avaient récemment commencé un traitement combiné à base d'œstrogènes (la durée de la prise d'œstrogènes n'avait pas excédé 1 mois au cours de l'année précédente).

### Résultats de l'étude 11

<b>Tableau 17</b> <b>Effet d'ACTONEL sur la densité minérale osseuse</b> <b>dans les traitements combinés avec œstrogènes conjugués</b>			
Critères d'évaluation		ACTONEL à 5 mg par jour et œstrogènes conjugués Augmentation moyenne de la DMO %	Œstrogènes conjugués Augmentation moyenne de la DMO %
12 mois	Colonne lombaire	5,2	4,6
	Col fémoral	2,7*	1,8
	Trochanter	3,7	3,2
	Diaphyse du radius	0,7*	0,4
Toutes les valeurs représentent une modification significative ( $p \leq 0,05$ ) par rapport aux valeurs de départ. vs œstrogènes conjugués seuls : * $p \leq 0,05$ .			

Allant de pair avec la variation de la DMO, la réduction du renouvellement osseux, mesurée par la désoxypyridinoline/créatinine urinaire, a été beaucoup plus marquée dans le groupe qui recevait l'association ACTONEL (5 mg par jour)-œstrogènes que chez les patientes traitées uniquement par des œstrogènes (de 45 à 50 % comparativement à 40 %) et est demeurée dans les limites des valeurs préménopausiques.

L'évaluation histomorphométrique de 93 échantillons de biopsies osseuses réalisées chez 61 femmes sous traitement œstrogénique qui ont reçu soit un placebo, soit ACTONEL à raison de 5 mg par jour pendant 1 an (y compris 32 paires de biopsies, dont 16 exécutées chez des patientes traitées par ACTONEL) a révélé des diminutions du renouvellement osseux chez les patientes qui prenaient ACTONEL, réductions qui reflétaient les changements des marqueurs du renouvellement osseux. L'examen histologique osseux a démontré que l'os des patientes traitées par l'association ACTONEL-œstrogènes présentait une structure lamellaire et une minéralisation normales.

### **Traitement de l'ostéoporose chez les hommes, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse**

#### **Aspects démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai**

N° d'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie	Durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Tranche d'âge (âge moyen)	Supplément quotidien	
						Calcium élémentaire	Vitamine D
12	R, DI, CP, MC, GP	ACTONEL à 35 mg/semaine Placebo	2 ans	191 93	36-84 (60,8)	1 000 mg	400-500 UI

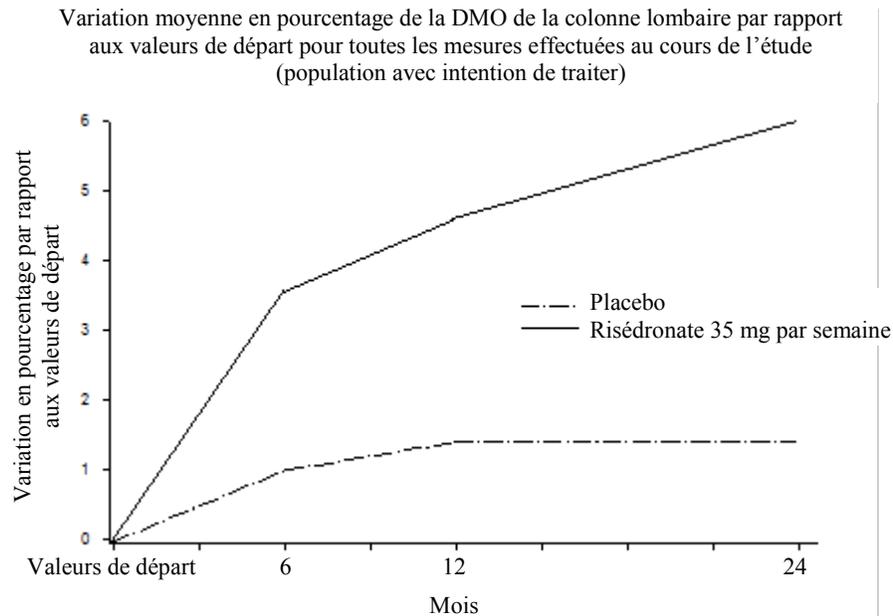
R : randomisation; DI : double insu; CP : contrôle contre placebo; MC : multicentrique; GP : groupe parallèle.

Au début de l'étude d'une durée de 2 ans sur l'ostéoporose chez l'homme, on n'a pas expressément empêché la participation des sujets atteints ou ayant été atteints d'un trouble du tractus gastro-intestinal supérieur ni de ceux prenant de l'AAS, des AINS ou des médicaments habituellement employés pour traiter les ulcères gastroduodénaux.

#### **Résultats de l'étude 12**

ACTONEL, à la dose de 35 mg 1 fois par semaine, a prouvé son efficacité chez les hommes ostéoporotiques, objectivée par la variation de la DMO. Tous les patients de cette étude ont reçu un supplément de 1 000 mg/jour de calcium et 400 à 500 UI/jour de vitamine D. ACTONEL à 35 mg a entraîné une augmentation moyenne significative de la DMO au niveau de la colonne lombaire, du col fémoral, du trochanter et de la hanche totale, comparativement au placebo dans le cadre d'une étude sur 2 ans (colonne lombaire, 4,5 %; col fémoral, 1,1 %; trochanter, 2,2 % et hanche totale, 1,5 %). On a observé des augmentations statistiquement significatives de la DMO de la colonne lombaire dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement par ACTONEL. La variation en pourcentage de la DMO de la colonne lombaire par rapport à sa valeur de départ aux mois 6, 12 et 24 a mis en évidence une augmentation statistiquement significative de la variation moyenne en pourcentage dans le groupe ACTONEL à 35 mg 1 fois par semaine comparativement au placebo pour toutes les mesures effectuées au cours de l'étude (voir figure 3).

**Figure 3**



## Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes

### Aspects démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai

N° d'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie	Durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Tranche d'âge (âge moyen)	Sexe
13 Traitement GC récent	DI, CP	5 mg/jour Placebo	1 an	228	18-85 (59,5)	Hommes et femmes
14 Traitement GC à long terme	DI, CP	5 mg/jour Placebo	1 an	290	19-85 (58,4)	Hommes et femmes

GC : glucocorticoïde; DI : double insu; CP : contrôle contre placebo.

Dans l'étude 13, tous les patients avaient commencé à prendre des glucocorticoïdes (> 7,5 mg par jour de prednisone ou l'équivalent) au cours des 3 mois précédents en raison d'affections rhumatismales, cutanées et pulmonaires. La DMO moyenne de la colonne lombaire était normale au début de l'étude. Tous les participants à l'étude ont reçu un supplément de calcium de 500 mg par jour.

Dans l'étude 14, on entendait par utilisation de glucocorticoïdes à long terme l'utilisation des produits pendant plus de 6 mois dans le traitement d'affections rhumatismales, cutanées et pulmonaires. La DMO moyenne de la colonne lombaire était faible au départ (1,63 É.-T. sous la moyenne d'une population jeune et saine), et l'É.-T. se situait à plus de 2,5 sous la moyenne chez 28 % des sujets. Tous les participants à l'étude ont reçu un supplément de calcium de 1 000 mg par jour et un supplément de vitamine D de 400 UI par jour.

### Résultats des études 13 et 14

<b>Tableau 20</b>			
<b>Variation de la densité minérale osseuse après 12 mois par rapport aux valeurs de départ chez les patients suivant une glucocorticothérapie</b>			
Critères d'évaluation	ACTONEL à 5 mg Variation moyenne de la DMO %	Placebo Variation moyenne de la DMO %	Moindres carrés Différence moyenne par rapport au placebo %
<b>Étude 13 : Traitement GC récent</b>			
	n = 58-60	n = 56-57	
Colonne lombaire	0,6	-2,8	3,8**
Col fémoral	0,8	-3,1	4,1**
Trochanter	1,4	-3,1	4,6**
<b>Étude 14 : Traitement GC à long terme</b>			
	n = 77-79	n = 66-67	
Colonne lombaire	2,9	0,4	2,7**
Col fémoral	1,8	-0,3	1,9*
Trochanter	2,4***	1,0	1,4*
GC : glucocorticoïde * $p \leq 0,01$ vs placebo; ** $p \leq 0,001$ vs placebo; *** $p \leq 0,05$ vs état initial.			

Dès le troisième mois de traitement et tout au long du traitement, le groupe placebo a enregistré des pertes de DMO au niveau de la colonne lombaire, du col fémoral et du trochanter, tandis que la DMO s'est maintenue ou a augmenté dans le groupe recevant ACTONEL à 5 mg. On a relevé des écarts significatifs sur le plan statistique entre le groupe recevant ACTONEL à 5 mg et le groupe placebo en chaque point du squelette, et ce, lors de toutes les évaluations (3<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois). La poursuite du traitement a eu pour effet d'accentuer ces différences. En ces points du squelette, les résultats ont également été significatifs sur le plan statistique lorsque les sous-groupes d'hommes et de femmes postménopausées ont été analysés séparément.

ACTONEL a démontré son efficacité et a prévenu la perte osseuse sans égard à la maladie sous-jacente, à l'âge, au sexe, à la dose de glucocorticoïde ni à la DMO de départ.

**Fractures vertébrales :** Les fractures vertébrales constituaient un critère d'évaluation de l'innocuité dans les 2 études avec groupe placebo.

<b>Tableau 21</b>				
<b>Incidence des fractures vertébrales chez les patients entreprenant ou poursuivant une glucocorticothérapie</b>				
Critères d'évaluation	ACTONEL à 5 mg par jour		Placebo	
	N	% de patients	n	% de patients
Étude 13 : traitement GC récent	53	6	52	17
Étude 14 : traitement GC à long terme	58	5	59	15
Études 13 et 14 combinées	111	5*	111	16
vs placebo : * $p \leq 0,05$ .				

La baisse statistiquement significative de l'incidence des fractures vertébrales constatée dans l'analyse des résultats combinés de ces études correspond à une réduction du risque relatif de 70 %.

**Histologie et histomorphométrie :** L'évaluation histomorphométrique de 70 échantillons de biopsies osseuses réalisées chez 48 patients traités par des glucocorticoïdes et ayant reçu soit un placebo, soit ACTONEL à raison de 5 mg par jour pendant 1 an (y compris 22 paires de biopsies, dont 16 exécutées chez des patients traités par ACTONEL) a révélé qu'ACTONEL réduisait la résorption osseuse et entraînait une diminution légère à modérée du taux de renouvellement osseux. Le taux d'ostéoformation s'est maintenu ou accru, et on n'a relevé aucun signe de déficience au chapitre de la minéralisation. La structure de l'os compact (épaisseur et porosité corticales) s'est maintenue dans le groupe ACTONEL; cependant, la porosité corticale s'est accentuée dans le groupe placebo. Ces résultats indiquent que l'os formé durant le traitement par ACTONEL est de qualité normale.

L'histologie des os a démontré que l'os formé pendant le traitement par ACTONEL présentait une structure lamellaire et une minéralisation normales, aucune anomalie de l'os ni de la moelle osseuse n'ayant été observée.

## Maladie osseuse de Paget

### Aspects démographiques de l'étude et méthodologie de l'essai

<b>Tableau 22</b> <b>Résumé des aspects démographiques des patients pour les essais cliniques</b> <b>dans le traitement de la maladie osseuse de Paget</b>					
N° d'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Tranche d'âge (âge moyen)	Sexe
15	DI, TCA	ACTONEL à 30 mg pendant 2 mois Didronel à 400 mg pendant 6 mois	123	34-85 (66,8)	Hommes et femmes
16	TCA	Risédrone à 10, 20 ou 30 mg pendant 28 jours	62	(67,7)	Hommes et femmes
17	EO	Risédrone à 30 mg	162	(68,4)	Hommes et femmes
18	EO	Risédrone à 30 mg	13	(68,2)	Hommes et femmes
19	EO	Risédrone à 30 mg	20	(74,0)	Hommes et femmes
20	EO	Risédrone à 30 mg	73	(69)	Hommes et femmes

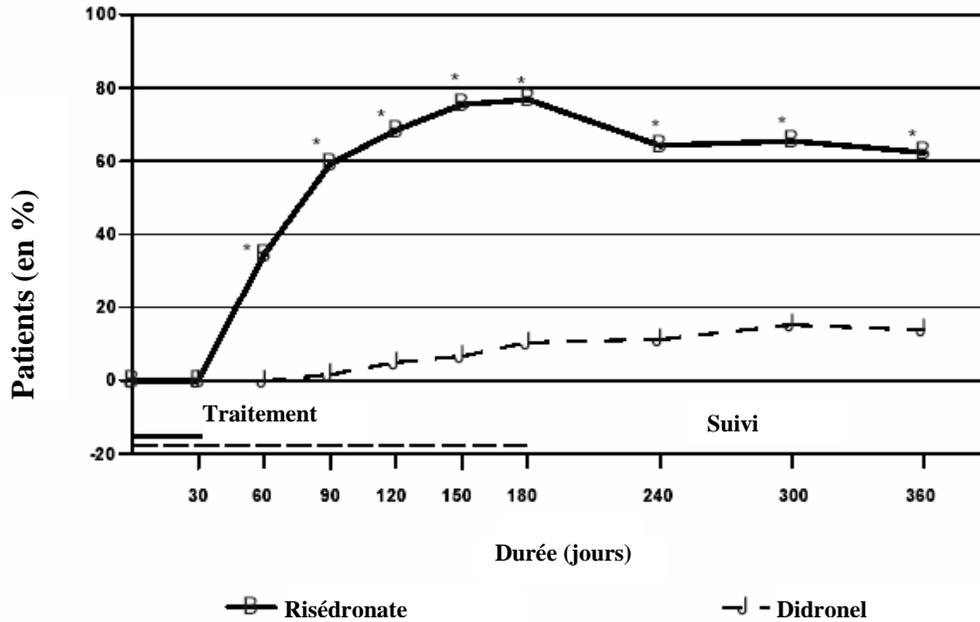
DI : double insu; TCA : traitement de comparaison actif; EO : essai ouvert.

Dans l'étude 15, l'essai a été mené chez des patients atteints de la maladie osseuse de Paget à un stade modéré ou grave (c.-à-d. un taux sérique de phosphatases alcalines au moins 2 fois plus élevé que la limite supérieure de la normale). L'efficacité d'une dose quotidienne de 30 mg d'ACTONEL a été démontrée dans 6 études cliniques ayant regroupé plus de 390 sujets des 2 sexes.

### Résultats de l'étude 15

On peut voir à la figure 4 ci-dessous qu'au 180<sup>e</sup> jour, le taux sérique de phosphatases alcalines était revenu à la normale chez 77 % (43/56) des patients traités par ACTONEL, comparativement à 10,5 % des patients traités par Didronel ( $p < 0,001$ ). Chez 33 de ces 43 patients (77 %), la rémission (c.-à-d. le retour à la normale du taux sérique de phosphatases alcalines) attribuable à l'administration d'ACTONEL s'est maintenue pendant au moins 300 jours d'observation post-thérapeutique.

**Figure 4**  
**Pourcentage de patients ayant vu leur taux sérique de phosphatases alcalines revenir à la normale en fonction du temps**

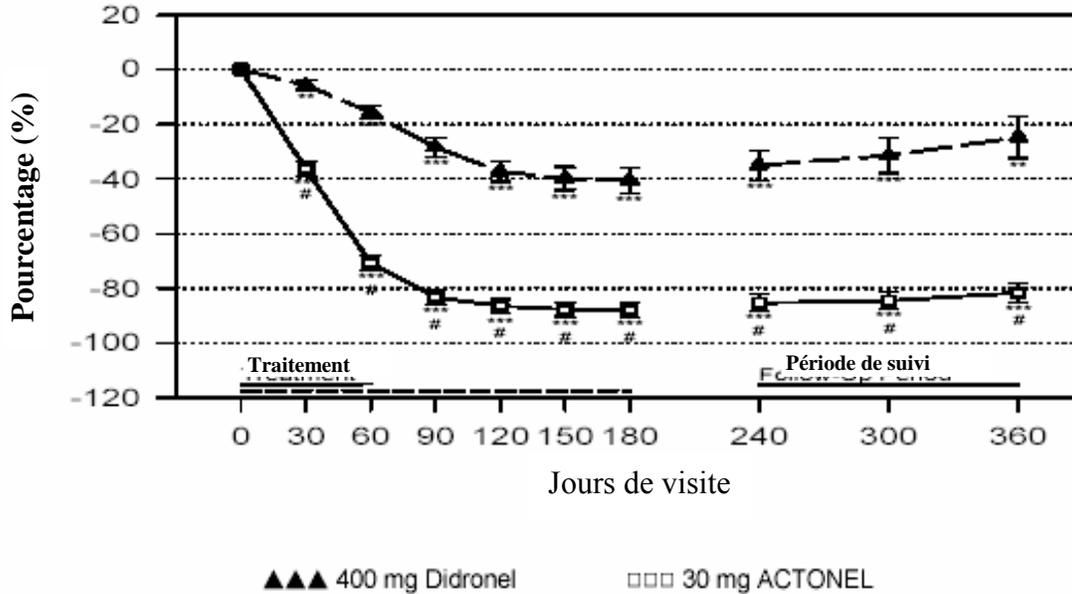


Valeur  $p < 0,001$ .

Au cours des 180 premiers jours de l'essai avec traitement de comparaison actif, 85 % (51/60) des patients du groupe ACTONEL ont vu leur taux sérique excédentaire de phosphatases alcalines (différence entre le taux mesuré et le point médian de la plage normale) régresser de 75 % et plus par rapport à la valeur de départ après un traitement de 2 mois, par rapport à 20 % (12/60) dans le groupe Didronel après un traitement de 6 mois ( $p < 0,001$ ). La variation du taux sérique excédentaire de phosphatases alcalines en fonction du temps (voir la figure 5 ci-dessous) révèle que l'effet d'ACTONEL est significatif après 30 jours seulement d'administration; à ce stade, on obtient une réduction de 36 % du taux sérique excédentaire de phosphatases alcalines, comparativement à 6 % seulement chez les sujets du groupe Didronel après la même période ( $p < 0,001$ ).

**Figure 5**  
**Pourcentage moyen de variation du taux sérique excédentaire de phosphatases alcalines**  
**par rapport aux valeurs de départ lors de chaque visite**

Essai RPD-001694



# Valeur  $p < 0,05$ ; différence significative entre les traitements fondée sur un modèle d'analyse de la variance à 3 critères.  
 \*, \*\*, \*\*\* Variations significatives par rapport aux valeurs de départ ( $p < 0,050, 0,010, 0,001$ , respectivement), d'après un test t à 1 échantillon.

La réponse au traitement par ACTONEL n'était pas liée à l'âge, au sexe ni à la race et était comparable, peu importe le stade de la maladie osseuse de Paget (de léger à très grave). On peut voir, dans le tableau 23 (ci-dessous), la réduction moyenne maximale en pourcentage du taux sérique excédentaire de phosphatases alcalines par rapport aux valeurs de départ chez les patients dont l'atteinte était légère, modérée ou grave.

Sous-groupe : Gravité de départ de l'atteinte (PA)	n	Taux sérique de départ PA (U/l) *	Réduction maximale moyenne (%)
> 2, < 3x LSN	32	271,6 ± 5,3	-90,2
≥ 3, < 7x LSN	14	475,3 ± 28,8	-90,4
≥ 7x LSN	17	1611,3 ± 231,5	-80,9

\* Les valeurs correspondent à la moyenne ± É.-T.; LSN : limite supérieure de la normale.

## Résultats de l'étude 16

La réponse à ACTONEL était comparable, que les patients aient reçu un traitement antérieur ou non contre la maladie osseuse de Paget. Dans l'essai avec traitement de comparaison actif, 4 des 5 patients (80 %) qui n'avaient pas répondu à des traitements contre la maladie osseuse de Paget complets antérieurs (calcitonine, Didronel, clodronate) ont répondu à l'administration d'ACTONEL à raison de 30 mg par jour (la réponse étant définie comme une variation d'au moins 30 % par rapport aux valeurs de départ). Les 4 patients ont vu leur taux sérique excédentaire de phosphatases alcalines s'abaisser d'au moins 90 % par rapport aux valeurs de départ, tandis que le taux sérique de phosphatases alcalines est revenu à la normale chez 3 de ces sujets. ACTONEL n'altère pas la minéralisation. Les données histologiques indiquent que l'os formé au cours du traitement par ACTONEL est de type lamellaire et de qualité normale.

Les radiographies réalisées au départ et après 6 mois chez les patients traités par une dose quotidienne de 30 mg d'ACTONEL révèlent sa grande efficacité dans la diminution de l'ostéolyse à tous les points anatomiques, y compris le squelette appendiculaire et le squelette rachidien. Fait important à noter, les lésions ostéolytiques des membres inférieurs se sont améliorées ou sont demeurées inchangées chez 15 des 16 patients évalués (94 %); on a constaté une nette amélioration des lésions ostéolytiques chez 9 patients sur 15 (60 %). Aucune nouvelle fracture n'a été observée.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Un grand nombre de données précliniques viennent étayer la normalité qualitative de l'os formé pendant le traitement par ACTONEL (risédronate sodique) à des doses thérapeutiques, ce que confirme d'ailleurs l'expérience clinique. Chez les animaux ovariectomisés, le risédronate a fait preuve d'une puissante activité anti-ostéoclastes et antirésorption, en augmentant la masse osseuse et la résistance biomécanique en fonction de la dose. Le traitement par le risédronate a maintenu la corrélation positive entre la DMO et la résistance osseuse. Chez les chiens intacts, le risédronate a entraîné un équilibre osseux positif au niveau de l'unité multicellulaire de base.

L'administration prolongée de risédronate par voie orale à des rats ovariectomisés (jusqu'à 2,5 mg/kg/jour pendant 12 mois) et à des pourceaux miniatures ovariectomisés (jusqu'à 2,5 mg/kg/jour pendant 18 mois) n'a pas altéré la structure osseuse, la minéralisation ni la résistance biomécanique. Ces doses étaient 5 fois plus élevées que la dose antirésorption optimale chez ces espèces. Une ostéoformation lamellaire normale a été constatée chez ces animaux. Le traitement par le risédronate n'a pas entravé la guérison normale des fractures radiales chez les chiens adultes. L'épreuve de Schenk sur les rats, fondée sur l'examen histologique des épiphyses de rats en pleine croissance après l'administration du médicament, a démontré que le risédronate n'entravait pas la minéralisation osseuse même à la dose la plus élevée mise à l'essai (5 mg/kg/jour par voie sous-cutanée), qui équivalait à > 3 000 fois la dose antirésorption la plus faible (1,5 µg/kg/jour).

## TOXICOLOGIE

**Toxicité à court terme :** Des décès sont survenus à la suite de l'administration de doses orales uniques de 903 mg/kg (5 826 mg/m<sup>2</sup>) à des rates et de 1 703 mg/kg (10 967 mg/m<sup>2</sup>) à des rats. La dose létale minimale chez la souris, le lapin et le chien s'établissait à 4 000 mg/kg (10 909 mg/m<sup>2</sup>), 1 000 mg/kg (10 870 mg/m<sup>2</sup>) et 128 mg/kg (2 560 mg/m<sup>2</sup>), respectivement. Ces valeurs équivalent à 140 et à 620 fois la dose de 30 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>.

**Toxicité à long terme :** Dans le cadre d'une étude de 1 an sur la toxicité, prévoyant l'administration quotidienne répétée à des chiens, la toxicité limitante du risédronate est apparue à la dose de 8 mg/kg/jour (160 mg/m<sup>2</sup>) et s'est traduite par des changements hépatiques, testiculaires, rénaux et gastro-intestinaux. Les effets gastro-intestinaux à la dose de 16 mg/kg (111 mg/m<sup>2</sup>) ont été les premières manifestations d'une toxicité limitante chez le rat au cours d'une étude de 26 semaines. Ces doses équivalent à environ 6,25 à 9 fois la dose de 30 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>. Lors d'études d'une durée de 6 mois et de 1 an sur la toxicité prévoyant l'administration mensuelle répétée à des chiens, la toxicité limitante du risédronate est apparue à la dose de 32 mg/kg (640 mg/m<sup>2</sup>) et s'est traduite par des changements hépatiques, testiculaires et rénaux. Des lésions gastro-intestinales ont été observées à la dose de 16 mg/kg (320 mg/m<sup>2</sup>). Ces doses équivalent à environ 3,5 et 7 fois la dose de 150 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>.

Une étude d'administration du médicament par voie orale d'une durée de 13 semaines a été menée auprès de chiens pour évaluer la toxicité du risédronate (8 et 16 mg/kg) pour l'estomac et le tractus gastro-intestinal inférieur et la toxicocinétique de celui-ci lorsqu'il est administré avec ou sans EDTA (2,5 et 12,5 mg/kg) à la suite de 14 administrations orales à raison de 1 fois par semaine. Aucune toxicité gastro-intestinale supplémentaire n'a été observée selon que l'une ou l'autre des doses d'EDTA était ajoutée à l'une ou l'autre des doses de risédronate. Aucun nouvel organe cible des effets toxiques n'a été découvert chez les chiens ayant reçu du risédronate en association avec l'EDTA (par rapport à l'administration de risédronate uniquement). La monothérapie par l'EDTA n'a été associée à aucun phénomène lié au traitement.

L'administration concomitante d'EDTA avec 8 ou 16 mg/kg de risédronate a été associée à une potentialisation des altérations histologiques provoquées par le risédronate dans le foie, les reins et les testicules (sur le plan de l'incidence ou de la gravité). La potentialisation de la toxicité était plus évidente à la dose de 12,5 mg/kg d'EDTA qu'à celle de 2,5 mg/kg. Pour ce qui est des effets pharmacologiques escomptés (p. ex., augmentation de la masse osseuse), la dose de 12,5 mg/kg d'EDTA a aggravé l'hypertrophie des côtes et élevé l'incidence de la hausse de la densité osseuse des cornets nasaux lorsqu'elle était administrée conjointement avec 8 et 16 mg/kg de risédronate (par rapport à l'administration de risédronate uniquement). Ces résultats pourraient s'expliquer par l'augmentation de l'exposition qui a été constatée lorsque le risédronate était administré en association avec l'EDTA.

**Pouvoir carcinogène :** On a mené 3 études sur le pouvoir carcinogène du risédronate chez 2 espèces (souris et rat). Les 3 études ont nettement mis en lumière les effets pharmacologiques osseux de la substance en fonction de la dose. Le risédronate n'a eu aucun effet carcinogène chez

les rats et les rates auxquels on a administré quotidiennement, par gavage pendant 104 semaines, des doses allant jusqu'à 24 mg/kg/jour (12 fois la dose de 30 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). De même, on n'a constaté aucun signe de pouvoir carcinogène chez des souris mâles et femelles auxquelles on a administré quotidiennement, par gavage pendant 80 semaines, des doses ayant atteint jusqu'à 32 mg/kg/jour (5 fois la dose de 30 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ).

**Pouvoir mutagène :** Dans une série de 7 tests sur le pouvoir mutagène *in vitro* et *in vivo*, le risédronate ne s'est pas révélé génotoxique. Un test *in vitro* d'aberrations chromosomiques sur des cellules d'ovaires de hamster chinois a donné des résultats faiblement positifs à des doses fortement cytotoxiques ( $> 675 \mu\text{g}/\text{ml}$ ). Toutefois, lorsque le test a été répété à des doses favorisant davantage la survie des cellules (300  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ), les résultats ont été négatifs avec le risédronate.

**Reproduction :** Chez les rates, l'ovulation était inhibée par une dose orale de 16 mg/kg/jour (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). On a constaté une diminution du taux d'implantation chez les rates traitées par des doses égales ou supérieures à 7 mg/kg/jour (environ 2,3 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Chez les rats mâles, une atrophie des testicules et de l'épididyme a été constatée avec 40 mg/kg/jour (environ 13 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). L'atrophie testiculaire a également été observée chez les rats mâles après 13 semaines de traitement par des doses orales de 16 mg/kg/jour (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Un blocage modéré à important de la maturation des spermatozoïdes a été observé après 13 semaines de traitement chez les chiens mâles à la dose orale de 8 mg/kg/jour (environ 8 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Ces résultats avaient tendance à s'aggraver avec l'augmentation des doses et la durée de l'exposition.

La survie des nouveau-nés diminuait lorsque les rates étaient traitées pendant la gestation par des doses orales  $\geq 16 \text{ mg}/\text{kg}/\text{jour}$  (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). On a observé une diminution du poids corporel des nouveau-nés issus de mères traitées par 80 mg/kg (environ 26 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Chez les rates traitées pendant la gestation, le nombre de fœtus présentant une ossification incomplète des sternèbres ou du crâne était plus élevé (la différence étant statistiquement significative) à la dose de 7,1 mg/kg/jour (environ 2,3 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). L'ossification incomplète et les sternèbres non ossifiés étaient plus importantes chez les rates traitées par des doses orales  $\geq 16 \text{ mg}/\text{kg}/\text{jour}$  (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). On a observé une faible incidence de fentes palatines chez les fœtus de rates traitées par des doses orales  $\geq 3,2 \text{ mg}/\text{kg}/\text{jour}$  (environ 1 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). La pertinence de ce résultat pour l'utilisation d'ACTONEL chez l'humain n'est pas connue. Aucun effet significatif sur l'ossification fœtale n'a été observé chez les lapines traitées par des doses orales pouvant atteindre 10 mg/kg/jour pendant la gestation (environ 6,7 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en

fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>). Cependant, chez les lapines traitées par 10 mg/kg/jour, 1 des 14 portées a avorté et 1 des 14 portées a été mise bas prématurément.

Comme c'est le cas avec d'autres bisphosphonates, l'administration de doses aussi peu élevées que 3,2 mg/kg/jour (environ 1 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>) au cours de la période de l'accouplement et de la gestation a entraîné une hypocalcémie périnatale et une mortalité chez les rates qu'on a laissées mettre bas. Les bisphosphonates pénètrent dans la matrice osseuse, de laquelle ils sont par la suite graduellement libérés sur une période pouvant s'échelonner sur des semaines ou des années. La quantité de bisphosphonate qui pénètre l'os d'un adulte, et conséquemment, la quantité qui sera par la suite libérée dans la circulation de l'organisme, est directement liée à la dose de bisphosphonate et à la durée de son utilisation. Il n'existe aucune donnée sur les risques pour le fœtus chez l'humain. Toutefois, il existe théoriquement un risque de lésion chez le fœtus, principalement au niveau du squelette, si une femme devient enceinte après avoir terminé un traitement par un bisphosphonate. Aucune étude n'a été menée pour vérifier l'incidence de certaines variables sur ce risque, telles que le temps écoulé entre l'arrêt du traitement par le bisphosphonate et la conception, le type de bisphosphonate utilisé et la voie d'administration (intraveineuse vs orale).

## RÉFÉRENCES

- Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA, Hodsman AB, Kendler DL, Siminoski KG, *et al.* Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29:228-51.
- Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Safety* 1996 Mar; 14(3):158-70.
- Anon. Risedronate sodium. *Drugs of the Future* 1996; 21(7):764-6.
- Bekker P, Kylstra J, Altman R, Brown J, Johnston C, Lang R, *et al.* A multicenter study of risedronate for Paget's disease. 16th Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research. Sept 9-13 1994, Kansas City. *J Bone Mineral Res* 1994; Aug 9(Suppl 1):S292 (#B251).
- Bekker P, Kylstra J, Altman R, Brown J, Johnston C, Lang R, *et al.* Risedronate reduces pain and disability of Paget's patients. XII<sup>th</sup> International Conference on Calcium Regulating Hormones Feb 14-19 1995, Melbourne, Australia. *Bone* 1995; Jan:16(Suppl 1):212S(#508).
- Bekker P, Licata A, Harris S, Genant H, Charles P, Johnston C. Risedronate dose response in prevention of early postmenopausal bone loss [abstract]. 18<sup>th</sup> Ann Meet Amer Soc Bone Mineral Res; 1996 Sept 7-11; Seattle (WA): *J Bone Miner Res* 1996 Aug; 11(Suppl 1):S346(#M658).
- Bekker PJ, McClung MR, Bensen W, Bolognese MA, Bonnicksen SL, Ettinger MP, *et al.* Risedronate is effective in increasing BMD in both early and late postmenopausal women with low bone mass [abstract]. 19<sup>th</sup> Ann Meet Amer Soc Bone Miner Res; 1997 Sept 10-14; Cincinnati (OH): *J Bone Miner Res* 1997b Aug; 12(Suppl 1):S471(#S474).
- Blank MA, Ems BL, Gibson GW, *et al.* Nonclinical model for assessing gastric effects of bisphosphonates. *Dig Dis Sci* 1997 Feb; 42(2):281-8.
- Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: Results of a 2-Year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Mineral Res* 2009; 24(4):719-725.
- Brown JP, Kendler DL, McClung MR *et al.* The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 71:103-111.
- Chines A, Bekker P, Clarke P, Hosking D. Reduction of bone pain and alkaline phosphatase in patients with severe Paget's disease of bone following treatment with risedronate. 18<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research Sept 7-11 1996, Seattle. *J Bone Mineral Res* 1996; Aug 11(Suppl 1):S371 (#M760).
- Cohen S, Levy RM, Keller M, Doling E, Emkey RD, Greenwald M, *et al.* Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss - a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999a; 42:2309-18.

Cohen S, Werhya G, Levy R, Jencen D, Chines A, Reid D. Risedronate treatment increases bone mass in patients taking corticosteroids regardless of underlying condition or gender [résumé]. *Arthritis Rheum* 1999b; 42 Suppl9:S287.

Delmas PD, Benhamou CL, Man Z, *et al.* Monthly dosing of 75 mg risedronate on 2 consecutive days a month: Efficacy and safety results. *Osteoporosis Internat* 2008; 19(7):1039-1045.

Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR, *et al.* Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2008; 42:36-42.

Devogelaer JP, Hughes R, Laan R, Adami S, Reid D, Sacco-Gibson N, *et al.* Risedronate is effective and well-tolerated in patients on chronic corticosteroid therapy [résumé]. *Bone* 1998; 23 Suppl 5:S480.

Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster J-Y. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(5):1895-1900.

Harris ST, Watts NB, Genant HK, *et al.* Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999; 282:1344-1352.

Harris ST, Eriksen EF, Davidson M *et al.* Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrin Metabol* 2001; 86(6):1890-1897.

Homik JE, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells F, Adachi JD, *et al.* A meta-analysis on the use of bisphosphonates in corticosteroid-induced osteoporosis. *J Rheumatol* 1999; 26:1148-57.

Hosking DJ, Eusebio RA, Chines AA. Paget's disease of bone: reduction of disease activity with oral risedronate. *Bone* 1998 Jan; 22(1):51-5.

Kylstra JW, Bekker PJ, Clements TL, Valentin Oprah A, Axelrod DW, Singer FR. Risedronate in resistant Paget's disease of bone. 11<sup>th</sup> International Conference on Calcium Regulating Hormones. April 24-29 1992, Florence Italy. *Bone Mineral* 1992; Apr 17(Suppl 1):209(#535).

Lanza F, Schwartz H, Sahba B, *et al.* An endoscopic comparison of the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(11):3112-7.

McClung MR, Bensen W, Bolognese MA, Bonnicks SL, Ettinger MP, Harris ST, *et al.* Risedronate increases BMD at the hip, spine and radius in postmenopausal women with low bone mass [abstract]. 19<sup>th</sup> Ann Meet Amer Soc Bone Mineral Res; 1997 Sept 10-14; Cincinnati (OH): *J Bone Miner Res* 1997 Aug; 12(Suppl 1):S169(#P269).

McClung *et al.*, NOF 2007 P8.6 *Osteoporos Int* 2007; 18(Suppl 2); S217-S218.

Mitchell DY, Vandenouweland FA, Heise MA, Salyers GC, Russell DA, Brezovic CP, *et al.* Effect of food on risedronate pharmacokinetics in healthy volunteers. 1994 American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting Nov 6-10 1994, San Diego. *Pharm Res* 1994; Oct;11(Suppl 10):S370(PPDM 8151).

Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: Two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Feb; 83(2):396-402.

Perkins AC, Wilson CG, Frier M, Vincent RM, Blackshaw PE, Dansereau RJ, *et al.* Esophageal transit of risedronate cellulose-coated tablet and gelatin capsule formulations. *Int J Pharm* 1999c; 186:169-75.

Reginster JY, Lecart MP. Efficacy and safety of drugs for Paget's disease of bone. *Bone* 1995; Nov;17(Suppl 5):485S-8S.

Reginster J-Y, Minne OW, Sorensen OH, *et al.* Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91.

Reid DM. The role of risedronate in the management of postmenopausal and corticosteroid-induced osteoporosis: an initial assessment. *Today's Therapeutic Trends* 1999b; 17:159-366.

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 May; 62(5):527-34.

Shadmany SA, Kloos RT. Risedronate in osteoporosis or osteopenia after alendronate intolerance [résumé]. Proceedings of the 81<sup>st</sup> Annual Meeting of the Endocrine Society, Endo '99; 1999 June 12-15; San Diego, California; p. 442.

Sietsema WK, Ebetino FH, Salvagno AM, Bevan JA. Antiresorptive dose-response relationships across three generations of bisphosphonates. *Drugs Exp Clin Res* 1989; 15(9):389-96.

Singer FR, Clemens TL. Risedronate in resistant Paget's disease of bone. 14<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research. Sept 30-Oct 4 1992, Minneapolis. *J Bone Mineral Res* 1992; Aug;7(Suppl 1):S291 (#793).

Singer FR, Clemens TL, Eusebio RA, Bekker PJ. Risedronate, a highly effective oral agent in the treatment of patients with severe Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Jun; 83(6):1906-10.

Siris ES, Chines AA, Altman RD, *et al.* Risedronate in the treatment of Paget's disease of bone: an open label, multicenter study. *J Bone Miner Res* 1998 Jun; 13(6):1032-8.

Wallach S, Cohen S, Reid DM, *et al.* Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Osteoporos Int* 2000; 67:277-285.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**ACTONEL<sup>MD</sup>**  
**Comprimés de risédronate sodique**  
**et**  
**ACTONEL DR<sup>MD</sup>**

**Comprimés de risédronate sodique à action retardée**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit d'ACTONEL et d'ACTONEL DR et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur ACTONEL et ACTONEL DR. 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 postménopausées.
- Traitement de l'ostéoporose chez les hommes, pour augmenter la densité minérale osseuse.
- Traitement et prévention de l'ostéoporose due à un traitement par un glucocorticoïde comme la prednisone.
- Traitement de la maladie osseuse de Paget.

##### Les effets de ce médicament

ACTONEL et ACTONEL DR font partie de la classe des médicaments des bisphosphonates qui aident à ralentir la perte osseuse. Chez de nombreuses personnes, ACTONEL et ACTONEL DR aident à augmenter la densité minérale osseuse. Chez les patients atteints d'ostéoporose, le corps détruit plus d'os qu'il n'en remplace. Ceci affaiblit les os et facilite leur cassure ou fracture (généralement au niveau de la colonne vertébrale, du poignet ou de la hanche). Les fractures de la colonne vertébrale peuvent provoquer une courbure du dos, une diminution de la taille ou des maux de dos. ACTONEL et ACTONEL DR corrigent ce déséquilibre en abaissant le taux élevé de perte de la masse osseuse. ACTONEL et ACTONEL DR peuvent donc aider à réduire le risque de fractures de la colonne vertébrale et d'autres fractures.

Comme on ne sait pas combien de temps ACTONEL et ACTONEL DR devraient être administrés aux patients atteints d'ostéoporose, vous devez discuter régulièrement avec votre médecin pour déterminer s'il est nécessaire, dans votre cas, de poursuivre un traitement par ACTONEL ou ACTONEL DR.

Votre médecin mesurera peut-être l'épaisseur de vos os (c.-à-d. leur densité) à l'aide d'un test de densité minérale osseuse (DMO) ou par rayons X pour contrôler l'évolution éventuelle de la perte osseuse ou déceler d'éventuelles fractures.

ACTONEL et ACTONEL DR ne soulagent pas la douleur. Votre médecin peut vous prescrire ou recommander un autre médicament spécifiquement pour le soulagement de la douleur.

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

- Si vous avez un taux de calcium faible dans le sang (hypocalcémie).
- Si vous êtes allergique au risédronate sodique ou à l'un des autres composants d'ACTONEL ou d'ACTONEL DR.

##### L'ingrédient médicamenteux est

Risédronate sodique

##### Les ingrédients non médicinaux sont

###### **Comprimés d'ACTONEL (pelliculés)**

Carmin d'indigo (150 mg), cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, lactose monohydraté (5, 30 et 35 mg), oxyde de fer (5, 35 et 75 mg), polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

###### **Comprimés d'ACTONEL DR (à action retardée)**

Acide stéarique, citrate de triéthyle, cellulose microcristalline silicifiée, dispersion de copolymère d'acide méthacrylique, édétate disodique (EDTA), oxyde de fer jaune, stéarate de magnésium, polysorbate 80, siméthicone, glycolate d'amidon sodique et talc.

##### Les formes posologiques sont

###### **Comprimés d'ACTONEL pelliculés**

Chaque comprimé d'ACTONEL contient 5 mg (jaune), 30 mg (blanc), 35 mg (orange), 75 mg (rose) ou 150 mg (bleu) de risédronate sodique.

###### **Comprimés d'ACTONEL DR**

Chaque comprimé jaune d'ACTONEL DR à enrobage gastrorésistant contient 35 mg de risédronate sodique.

Le comprimé d'ACTONEL DR est enduit d'un enrobage gastrorésistant qui retarde la libération du risédronate jusqu'à ce que le comprimé parvienne dans l'intestin grêle.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ACTONEL ou ACTONEL DR si :

- Vous avez eu des troubles ou des maladies des reins, de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac), de l'estomac ou des intestins.

- Vous n'êtes pas en mesure de respecter la posologie (voir UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT).
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez.
- Vous présentez l'un des facteurs de risque suivants : cancer, diabète, chimiothérapie, radiothérapie de la tête ou du cou, immunosuppression, mauvaise hygiène buccodentaire, traitement par des corticostéroïdes ou par des inhibiteurs de l'angiogenèse (médicaments qui ralentissent le développement de nouveaux vaisseaux sanguins et surtout utilisés pour traiter le cancer).
- Vous présentez ou avez présenté de la douleur, de l'enflure ou un engourdissement à la mâchoire, si l'une de vos dents se déchausse ou si vous éprouvez d'autres symptômes buccodentaires.

Votre médecin doit examiner votre bouche et pourrait vous demander de subir un examen dentaire avant que commence le traitement par ACTONEL ou ACTONEL DR. Tout traitement dentaire doit être effectué avant le début du traitement par ACTONEL ou ACTONEL DR et toute chirurgie dentaire doit être évitée pendant le traitement. Il est important que vous conserviez une bonne hygiène buccodentaire et que vous vous fassiez examiner régulièrement par le dentiste pendant toute la durée du traitement par ACTONEL ou ACTONEL DR. En cas de symptômes buccodentaires, comme une dent qui se déchausse, une douleur, une enflure, une plaie qui ne guérit pas ou un écoulement (pus ou suintement) pendant votre traitement par ACTONEL ou ACTONEL DR, signalez-les immédiatement.

Le calcium et la vitamine D sont également importants pour avoir des os solides. Votre médecin peut vous demander de prendre du calcium et de la vitamine D lors de votre traitement par ACTONEL ou ACTONEL DR (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La prise d'ACTONEL ou d'ACTONEL DR avec d'autres médicaments risque de modifier leurs effets ou ceux des autres médicaments. Il est important d'informer vos fournisseurs de soins de santé, y compris votre médecin et votre dentiste, de tous les médicaments que vous prenez, même ceux qui ne nécessitent aucune ordonnance (notamment les suppléments vitaminiques et à base de plantes médicinales).

Les suppléments de vitamines et de minéraux, les antiacides et d'autres médicaments peuvent contenir des substances (comme du calcium, du magnésium, de l'aluminium et du fer) qui risquent d'empêcher votre corps d'absorber ou d'utiliser ACTONEL ou ACTONEL DR. Ces produits doivent être pris à un autre moment de la journée qu'ACTONEL ou ACTONEL DR. Consultez votre médecin pour savoir quand et comment prendre ces produits. Prendre ACTONEL ou ACTONEL DR en même temps que des corticostéroïdes ou des inhibiteurs de l'angiogenèse peut augmenter le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

### ACTONEL

Vous ne devez pas prendre ACTONEL avec de la nourriture, puisque cette dernière peut empêcher votre corps d'absorber ou d'utiliser ACTONEL. Vous devez prendre ACTONEL à jeun (voir les instructions de la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT).

Si vous prenez ACTONEL dans le traitement de la maladie osseuse de Paget, parlez avec votre médecin avant de prendre de l'AAS ou un autre anti-inflammatoire non stéroïdien contre la douleur qui pourrait augmenter le risque de troubles gastriques (dérangements d'estomac).

### ACTONEL DR

ACTONEL DR doit être pris en même temps que de la nourriture. Parlez-en avec votre médecin pour être bien certain(e) de la forme posologique qu'il vous a prescrite. Les médicaments qui réduisent l'acide contenu dans l'estomac (tels les inhibiteurs de la pompe à protons [IPP] et les anti-H<sub>2</sub>) peuvent altérer l'absorption d'ACTONEL DR. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien comment et quand vous pouvez prendre ces médicaments.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comme pour tous les médicaments, il est important de respecter la prescription de votre médecin.

#### Dose habituelle

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

- 1 comprimé d'ACTONEL de 5 mg par jour ou
- 1 comprimé d'ACTONEL de 35 mg par semaine ou
- 1 comprimé d'ACTONEL DR de 35 mg par semaine ou
- 1 comprimé d'ACTONEL de 75 mg par jour pendant 2 jours consécutifs (qui se suivent) chaque mois, les 2 mêmes jours du calendrier chaque mois ou
- 1 comprimé d'ACTONEL de 150 mg par mois, le même jour du calendrier chaque mois

**Prévention de l'ostéoporose postménopausique**

- 1 comprimé d'ACTONEL de 5 mg par jour ou
- 1 comprimé d'ACTONEL de 35 mg par semaine

**Traitement de l'ostéoporose chez les hommes, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse**

- 1 comprimé d'ACTONEL de 35 mg par semaine

**Traitement et prévention de l'ostéoporose due à un traitement par des glucocorticoïdes**

- 1 comprimé d'ACTONEL de 5 mg par jour

**Maladie osseuse de Paget**

- 1 comprimé d'ACTONEL de 30 mg par jour

**DIRECTIVES POUR L'ADMINISTRATION**

**D'ACTONEL** (Pour les directives sur l'administration d'ACTONEL DR, voir ci-après.)

- ACTONEL doit être pris le matin à jeun au moins 30 minutes avant d'ingérer le premier aliment, la première boisson (en dehors de l'eau ordinaire) ou tout autre médicament de la journée. Les aliments, les médicaments et les boissons (autres que l'eau ordinaire) peuvent nuire à l'absorption d'ACTONEL.
- Chaque comprimé d'ACTONEL doit être avalé entier alors que vous êtes en position verticale, avec suffisamment d'eau ordinaire ( $\geq 120$  ml ou  $\frac{1}{2}$  tasse) pour faciliter le transit du médicament jusqu'à l'estomac.
- Mis à part de l'eau ordinaire, ne mangez et ne buvez pas pendant au moins 30 minutes après avoir pris ACTONEL.
- Ne pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise du médicament. Vous pouvez vous asseoir, ou être debout et effectuer des activités normales telles que lire le journal, vous promener, etc.
- Les comprimés d'ACTONEL ne doivent pas être mâchés ni coupés ni écrasés.

Ces recommandations aident ACTONEL à agir correctement et préviennent des irritations possibles de l'œsophage (c.-à-d. le tube qui relie la bouche à l'estomac).

**ACTONEL n'est pas le même produit qu'ACTONEL DR. Les effets d'ACTONEL peuvent changer si vous le prenez avec de la nourriture. Seul ACTONEL DR doit être pris en même temps que de la nourriture. Parlez-en avec votre médecin pour être bien certain(e) de la forme posologique qu'il vous a prescrite.**

**Posologie unique quotidienne (5 mg ou 30 mg par jour)**

- Prendre 1 comprimé d'ACTONEL, au lever et à jeun, avec de l'eau ordinaire.

**Posologie hebdomadaire (35 mg par semaine – voir les directives ci-après sur la posologie d'ACTONEL DR)**

- Choisir un jour de la semaine pour prendre le comprimé.
- Le jour de votre choix, prenez 1 comprimé d'ACTONEL, au lever et à jeun, avec de l'eau ordinaire.

**Duo mensuel (75 mg pendant 2 jours consécutifs par mois)**

- Choisir 2 jours consécutifs qui vous conviennent le mieux et dont vous vous souviendrez chaque mois pour prendre vos comprimés d'ACTONEL.
- Prendre le premier comprimé d'ACTONEL avec de l'eau ordinaire au lever et à jeun.
- Prendre le deuxième comprimé d'ACTONEL le lendemain, au lever et à jeun, avec de l'eau ordinaire.
- Les comprimés d'ACTONEL doivent être pris chaque mois aux mêmes 2 jours consécutifs du calendrier.

**Posologie mensuelle (une dose totale de 150 mg) :**

- Choisir le jour qui vous convient le mieux et dont vous vous souviendrez chaque mois pour prendre votre dose d'ACTONEL (1 comprimé de 150 mg) 1 fois par mois.
- Chaque mois, au jour de calendrier que vous aurez choisi, prendre 1 comprimé d'ACTONEL à 150 mg avec de l'eau ordinaire au lever et à jeun.

**DIRECTIVES POUR L'ADMINISTRATION D'ACTONEL DR**

- ACTONEL DR doit être pris le matin, avec le déjeuner (qui peut être composé d'aliments riches en matières grasses, de café, de thé, de lait, de jus d'orange, etc.). Ne prenez pas ACTONEL DR avant le déjeuner ou à jeun, car vous pourriez ressentir des douleurs abdominales hautes.
- Chaque comprimé d'ACTONEL DR doit être avalé entier alors que vous êtes en position verticale, avec suffisamment d'eau ordinaire ( $\geq 120$  ml ou  $\frac{1}{2}$  tasse) pour faciliter le transit du médicament jusqu'à l'estomac.
- Ne pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise du médicament. Vous pouvez vous asseoir, ou être debout et effectuer des activités normales telles que lire le journal, vous promener, etc.
- Les comprimés d'ACTONEL DR ne doivent pas être mâchés ni coupés ni écrasés. Il faut faire attention de ne pas abîmer l'enrobage externe du comprimé qui doit rester intact jusqu'à ce que le comprimé parvienne dans l'intestin grêle, où il se dissoudra et où l'ingrédient actif sera libéré.

Ces recommandations aident ACTONEL DR à agir correctement et préviennent des irritations possibles de l'œsophage (c.-à-d. le tube qui relie la bouche à l'estomac).

**Posologie hebdomadaire d'ACTONEL DR (35 mg par semaine)**

- Choisir un jour de la semaine pour prendre le comprimé.
- Le jour de votre choix, prenez 1 comprimé d'ACTONEL DR le matin avec de l'eau ordinaire.

**Dose oubliée**

**Dose quotidienne (comprimé d'ACTONEL de 5 mg ou de 30 mg)**

Si vous oubliez de prendre votre dose, ne doublez pas la dose suivante (c.-à-d. que vous ne devez pas prendre 2 comprimés le même jour). Prenez simplement 1 comprimé au moment normalement prévu.

**Dose hebdomadaire (comprimé d'ACTONEL de 35 mg ou comprimé d'ACTONEL DR de 35 mg)**

Si vous oubliez de prendre votre dose le jour normalement prévu, prenez seulement 1 comprimé le jour où vous vous êtes aperçu de votre oubli. Ensuite, continuez de respecter la posologie en prenant 1 comprimé le jour de la semaine choisi initialement. Si vous avez oublié de prendre votre dose il y a exactement 1 semaine, ne prenez pas 2 comprimés le même jour. Prenez simplement 1 comprimé comme vous auriez normalement dû le faire et reprenez votre traitement hebdomadaire.

**Duo mensuel (comprimé d'ACTONEL de 75 mg)**

Si vous oubliez de prendre 1 ou 2 de vos comprimés d'ACTONEL à 75 mg le matin, ne prenez pas le ou les comprimés plus tard au cours de la journée. Si la prochaine prise mensuelle est prévue plus de 7 jours plus tard, faites comme suit :

- Si les 2 comprimés ont été oubliés, prendre un comprimé d'ACTONEL à 75 mg le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté, puis l'autre comprimé le surlendemain matin;
- Si 1 seul comprimé d'ACTONEL à 75 mg a été oublié, prendre un comprimé le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté.

Vous devriez ensuite revenir à la posologie habituelle d'ACTONEL à 75 mg, soit un comprimé pendant 2 jours consécutifs chaque mois. Ne prenez pas plus de 2 comprimés de 75 mg dans une même période de 7 jours.

Si la prochaine prise mensuelle est prévue de 1 à 7 jours plus tard, vous devriez attendre la dose prévue le mois suivant, puis recommencer à prendre ACTONEL à 75 mg pendant 2 jours consécutifs chaque mois, selon la posologie initialement prévue.

**Dose mensuelle unique (comprimé d'ACTONEL de 150 mg)**

Si vous oubliez de prendre votre dose de 150 mg d'ACTONEL (1 comprimé de 150 mg) le matin, ne prenez pas le comprimé plus tard au cours de la journée. Si la prochaine prise mensuelle est prévue plus de 7 jours plus tard, prenez le comprimé oublié le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté. Vous devriez ensuite revenir à la posologie habituelle d'ACTONEL à 150 mg.

Si la prochaine prise mensuelle est prévue de 1 à 7 jours plus tard, vous devriez attendre la dose prévue le mois suivant, puis recommencer à prendre ACTONEL à 150 mg selon la posologie initialement prévue. Ne prenez pas plus de 150 mg d'ACTONEL dans une même période de 7 jours.

**Surdosage**

Si vous prenez trop de comprimés à la fois, communiquez sans tarder avec votre médecin ou un centre antipoison, ou rendez-vous immédiatement au service des urgences du centre hospitalier le plus près.

En cas de surdosage d'ACTONEL, buvez un grand verre de lait. Ne provoquez pas de vomissements.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Les médicaments comme ACTONEL et ACTONEL DR peuvent causer des problèmes à l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac), à l'estomac et aux intestins, tels que des ulcères. En cas de difficultés ou de douleur lorsque vous avalez, de brûlures d'estomac, de douleurs thoraciques et de selles noires ou sanglantes, arrêtez le traitement par ACTONEL ou ACTONEL DR et communiquez immédiatement avec votre médecin. Veillez à suivre la posologie qui vous a été prescrite.

**Effets secondaires d'ACTONEL**

Dans les essais cliniques portant sur le traitement de l'ostéoporose avec ACTONEL, les effets secondaires les plus communément constatés ont été les douleurs abdominales, les brûlures d'estomac et les nausées. Dans les études sur la maladie osseuse de Paget, les diarrhées et maux de tête ont également régulièrement été constatés.

ACTONEL peuvent causer des douleurs (rarement graves) aux os, aux articulations ou aux muscles. La douleur peut se manifester dès le premier jour ou quelques mois après le début du traitement par ACTONEL.

Aux doses mensuelles, ACTONEL peut causer de légers symptômes pseudogrippaux de courte durée. Ces symptômes diminuent habituellement après les doses suivantes.

De rares patients ont signalé des lésions aux mâchoires ne cicatrisant pas lors de traitements par ACTONEL ou d'autres médicaments de cette classe. Consultez votre médecin si vous ressentez des douleurs persistantes dans la bouche, aux dents ou aux mâchoires, ou si vos gencives ou votre bouche cicatrisent 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 d'ACTONEL DR

Les autres effets secondaires d'ACTONEL DR comprennent :

Effets secondaires les plus fréquents

- Douleurs abdominales, brûlures d'estomac et nausées.

Autres effets secondaires fréquents

- Douleurs (rarement graves) aux os, aux articulations ou aux muscles. La douleur peut se manifester dès le premier jour ou quelques mois après le début du traitement par ACTONEL DR.
- Diarrhée, constipation, inflammation du pharynx ou du nez, infection des voies respiratoires supérieures.

Effets secondaires rares

- Lésions aux mâchoires ne cicatrisant pas. Consultez votre médecin si vous ressentez des douleurs persistantes dans la bouche, aux dents ou aux mâchoires, ou si vos gencives ou votre bouche cicatrisent mal.

Effets secondaires très rares

- Fractures inhabituelles de l'os de la cuisse. Consultez votre médecin si vous éprouvez une douleur nouvelle ou inhabituelle à la hanche, à l'aîne ou à la cuisse.

EFFETS SECONDAIRES IMPORTANTS : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez la prise du médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien
	Uniquement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent (plus de 1 cas sur 100)</b>			
Douleurs osseuses, articulaires ou musculaires	✓		
Douleurs abdominales	✓		
<b>Peu fréquent (moins de 1 cas sur 100)</b>			
Douleur, rougeur et inflammation de l'œil; sensibilité à la lumière, baisse de la vision			✓
<b>Rare (moins de 1 cas sur 1 000)</b>			
Douleur à la langue		✓	
Ostéonécrose de la mâchoire : troubles de la mâchoire associés à un engourdissement ou à une sensation de lourdeur dans la mâchoire; gencives qui guérissent mal, surtout après des soins dentaires; dent qui se déchausse; os exposé dans la bouche; plaies dans la bouche, y compris celles qui ne guérissent pas; écoulement; sécheresse de la bouche; enflure de la gencive; infections; mauvaise haleine; douleur dans la bouche, aux dents ou à la mâchoire.		✓	
<b>Très rare (moins de 1 cas sur 10 000)</b>			
Réactions allergiques et cutanées de type : urticaire; éruptions cutanées (avec ou sans vésicules); boursoufflement du visage, des lèvres, de la langue, ou de la gorge; difficultés ou douleurs lors de la déglutition; difficultés respiratoires			✓
Symptômes d'un faible taux de calcium sanguin tels qu'un engourdissement, des picotements et des spasmes musculaires		✓	
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 d'ACTONEL ou d'ACTONEL DR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Garder ACTONEL ou ACTONEL DR et tout autre médicament hors de la portée des enfants.
- Conserver les comprimés dans leur emballage d'origine et à une température ambiante contrôlée (20-25 °C).
- Ne pas conserver de médicaments dont la date de péremption est passée ou dont vous n'avez plus besoin.

### DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

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 peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### 3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#)
- 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 : 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au 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, visitez le [www.actonel.ca](http://www.actonel.ca).

Ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, sont disponibles en prenant contact avec le promoteur, Warner Chilcott Canada Co., au 1-855-892-8766.

Warner Chilcott Canada Co. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 29 février 2016

### **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

#### **ACTONEL DR<sup>MD</sup>**

#### **Comprimés de risédronate sodique à action retardée**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit d'ACTONEL DR et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur ACTONEL DR. 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 de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées.

##### Les effets de ce médicament

ACTONEL DR fait partie de la classe des médicaments des bisphosphonates qui aide à ralentir la perte osseuse. Chez de nombreuses personnes, ACTONEL DR aide à augmenter la densité minérale osseuse. Chez les patients atteints d'ostéoporose, le corps détruit plus d'os qu'il n'en remplace. Ceci affaiblit les os et facilite leur cassure ou fracture (généralement au niveau de la colonne vertébrale, du poignet ou de la hanche). Les fractures de la colonne vertébrale peuvent provoquer une courbure du dos, une diminution de la taille ou des maux de dos. ACTONEL DR corrige ce déséquilibre en abaissant le taux élevé de perte de la masse osseuse. ACTONEL DR peut donc aider à réduire le risque de fractures de la colonne vertébrale et d'autres fractures.

Votre médecin mesurera peut-être l'épaisseur de vos os (c.-à-d. leur densité) à l'aide d'un test de densité minérale osseuse (DMO) ou par rayons X pour contrôler l'évolution éventuelle de la perte osseuse ou déceler d'éventuelles fractures.

ACTONEL DR ne soulage pas la douleur. Votre médecin peut vous prescrire ou recommander un autre médicament spécifiquement pour le soulagement de la douleur.

Comme on ne sait pas combien de temps ACTONEL DR devrait être administré aux patients atteints d'ostéoporose, vous devez discuter régulièrement avec votre médecin pour déterminer s'il est nécessaire, dans votre cas, de poursuivre un traitement par ACTONEL DR.

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

- Si vous avez un taux de calcium faible dans le sang (hypocalcémie).
- Si vous êtes allergique au risédronate sodique ou à l'un des autres composants d'ACTONEL DR.

##### L'ingrédient médicamenteux est

Risédronate sodique

##### Les ingrédients non médicinaux sont

acide stéarique, cellulose microcristalline silicifiée, citrate de triéthyle, dispersion de copolymère d'acide méthacrylique, édétate disodique (EDTA), glycolate d'amidon sodique, oxyde de fer jaune, polysorbate 80, siméthicone, stéarate de magnésium et talc.

##### La forme posologique est

Chaque comprimé jaune d'ACTONEL DR à enrobage gastrorésistant contient 35 mg de risédronate sodique.

Le comprimé d'ACTONEL DR est enduit d'un enrobage gastrorésistant qui retarde la libération du risédronate jusqu'à ce que le comprimé parvienne dans l'intestin grêle.

#### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ACTONEL DR si :

- Vous avez eu des troubles ou des maladies des reins, de l'œsophage (c.-à-d. le tube qui relie la bouche à l'estomac), de l'estomac ou des intestins.
- Vous n'êtes pas en mesure de respecter la posologie (voir UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT).
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez.
- Vous présentez l'un des facteurs de risque suivants : cancer, diabète, chimiothérapie, radiothérapie de la tête ou du cou, immunosuppression, mauvaise hygiène buccodentaire, traitement par des corticostéroïdes ou par des inhibiteurs de l'angiogenèse (médicaments qui ralentissent le développement de nouveaux vaisseaux sanguins et surtout utilisés pour traiter le cancer).
- Vous présentez ou avez présenté de la douleur, de l'enflure ou un engourdissement à la mâchoire, si l'une de vos dents se déchausse ou si vous éprouvez d'autres symptômes buccodentaires.

Votre médecin doit examiner votre bouche et pourrait vous demander de subir un examen dentaire avant que commence le traitement par ACTONEL DR. Tout traitement dentaire doit être effectué avant le début du traitement par ACTONEL DR et toute chirurgie dentaire doit être évitée pendant le traitement. Il est important que vous conserviez une bonne hygiène buccodentaire et que vous vous fassiez examiner régulièrement par le dentiste pendant toute la durée du traitement par ACTONEL DR. En cas de

symptômes buccodentaires, comme une dent qui se déchausse, une douleur, une enflure, une plaie qui ne guérit pas ou un écoulement (pus ou suintement) pendant votre traitement par ACTONEL DR, signalez-les immédiatement.

Le calcium et la vitamine D sont également importants pour avoir des os solides. Votre médecin peut vous demander de prendre du calcium et de la vitamine D lors de votre traitement par ACTONEL DR (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La prise d'ACTONEL DR avec d'autres médicaments risque de modifier les effets d'ACTONEL DR ou des autres médicaments. Il est important d'informer vos fournisseurs de soins de santé, y compris votre médecin et votre dentiste, de tous les médicaments que vous prenez, même ceux qui ne nécessitent aucune ordonnance (notamment les suppléments vitaminiques et à base de plantes médicinales).

Les suppléments de vitamines et de minéraux, les antiacides ou d'autres médicaments peuvent contenir des substances (comme du calcium, du magnésium, de l'aluminium et du fer) qui risquent d'empêcher votre corps d'absorber ou d'utiliser ACTONEL DR. Ces produits doivent être pris à un autre moment de la journée. Consultez votre médecin pour savoir quand et comment prendre ces produits.

Prendre ACTONEL DR en même temps que des corticostéroïdes ou des inhibiteurs de l'angiogenèse peut augmenter le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

Les médicaments qui réduisent l'acide contenu dans l'estomac (comme les inhibiteurs de la pompe à protons [IPP] et les anti-H<sub>2</sub>) peuvent altérer l'absorption d'ACTONEL DR. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien comment et quand vous pouvez prendre ces médicaments.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comme pour tous les médicaments, il est important de respecter la prescription de votre médecin.

#### Dose habituelle

- 1 comprimé d'ACTONEL DR de 35 mg par semaine
- Choisissez le jour de la semaine où vous prendrez votre comprimé.

- Au jour de calendrier que vous aurez choisi, prendre 1 comprimé d'ACTONEL DR le matin avec de l'eau ordinaire.

#### **Directives d'administration**

- ACTONEL DR doit être pris le matin, avec le déjeuner (qui peut être composé d'aliments riches en matières grasses, de café, de thé, de lait, de jus d'orange, etc.). Ne prenez pas ACTONEL DR avant le déjeuner ou à jeun, car vous pourriez ressentir des douleurs abdominales hautes.
- Chaque comprimé d'ACTONEL DR doit être avalé entier alors que vous êtes en position verticale, avec suffisamment d'eau ordinaire (≥ 120 ml ou ½ tasse) pour faciliter le transit du médicament jusqu'à l'estomac.
- Ne pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise du médicament. Vous pouvez vous asseoir, ou être debout et effectuer des activités normales telles que lire le journal, vous promener, etc.
- Les comprimés d'ACTONEL DR ne doivent pas être mâchés ni coupés ni écrasés. Il faut faire attention de ne pas abîmer l'enrobage externe du comprimé qui doit rester intact jusqu'à ce que le comprimé parvienne dans l'intestin grêle, où il se dissoudra et où l'ingrédient actif sera libéré.

Ces recommandations aident ACTONEL DR à agir correctement et préviennent des irritations possibles de l'œsophage (c.-à-d. le tube qui relie la bouche à l'estomac).

#### Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre votre dose le jour normalement prévu, prenez seulement 1 comprimé le jour où vous vous êtes aperçu de votre oubli. Ensuite, continuez de respecter la posologie en prenant 1 comprimé le jour de la semaine choisi initialement. Si vous avez oublié de prendre votre dose il y a exactement 1 semaine, ne prenez pas 2 comprimés le même jour. Prenez simplement 1 comprimé comme vous auriez normalement dû le faire et reprenez votre traitement hebdomadaire.

#### Surdosage

Si vous prenez trop de comprimés à la fois, communiquez sans tarder avec votre médecin ou un centre antipoison, ou rendez-vous immédiatement au service des urgences du centre hospitalier le plus près.

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les médicaments comme ACTONEL DR peuvent causer des problèmes à l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac), à l'estomac et aux intestins, tels que des ulcères. En cas de difficultés ou de douleurs lorsque vous avalez, de brûlures d'estomac, de douleurs thoraciques et de selles noires ou sanglantes, arrêtez le traitement par ACTONEL DR et communiquez immédiatement avec votre médecin.

Les autres effets secondaires d'ACTONEL DR comprennent :

Effets secondaires les plus fréquents

- Douleurs abdominales, brûlures d'estomac et nausées.

Autres effets secondaires fréquents

- Douleurs (rarement graves) aux os, aux articulations ou aux muscles. La douleur peut se manifester dès le premier jour ou quelques mois après le début du traitement par ACTONEL DR.
- Diarrhée, constipation, inflammation du pharynx ou du nez, infection des voies respiratoires supérieures.

Effets secondaires rares

- Lésions aux mâchoires ne cicatrisant pas. Consultez votre médecin si vous ressentez des douleurs persistantes dans la bouche, aux dents ou aux mâchoires, ou si vos gencives ou votre bouche cicatrisent mal.

Effets secondaires très rares

- Fractures inhabituelles de l'os de la cuisse. Consultez votre médecin si vous éprouvez une douleur nouvelle ou inhabituelle à la hanche, à l'aîne ou à la cuisse.

<b>EFFETS SECONDAIRES IMPORTANTS : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez la prise du médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien
	Uniquement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent (plus de 1 cas sur 100)</b>			
Douleurs osseuses, articulaires ou musculaires	✓		
Douleurs abdominales	✓		
<b>Peu fréquent (moins de 1 cas sur 100)</b>			
Douleur, rougeur et inflammation de l'œil; sensibilité à la lumière, baisse de la vision			✓
<b>Rare (moins de 1 cas sur 1 000)</b>			
Douleur à la langue		✓	
Ostéonécrose de la mâchoire : troubles de la mâchoire associés à un engourdissement ou à une sensation de lourdeur dans la mâchoire; gencives qui guérissent mal, surtout après des soins dentaires; dent qui se déchausse; os exposé dans la bouche; plaies dans la bouche, y compris celles qui ne guérissent pas; écoulement; sécheresse de la bouche; enflure de la gencive; infections; mauvaise haleine; douleur dans la bouche, aux dents ou à la mâchoire.		✓	
<b>Très rare (moins de 1 cas sur 10 000)</b>			
Réactions allergiques et cutanées de type : urticaire; éruptions cutanées (avec ou sans vésicules); boursoufflement du visage, des lèvres, de la langue, ou de la gorge; difficultés ou douleurs lors de la déglutition; difficultés respiratoires			✓
Symptômes d'un faible taux de calcium sanguin tels qu'un engourdissement, des picotements et des spasmes musculaires		✓	
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 d'ACTONEL DR, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Garder ACTONEL DR et tout autre médicament hors de la portée des enfants.
- Conserver les comprimés dans leur emballage d'origine et à une température ambiante contrôlée (20-25 °C).
- Ne pas conserver de médicaments dont la date de péremption est passée ou dont vous n'avez plus besoin.

### DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

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 peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### 3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#)
- 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 : 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au 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 OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour plus de renseignements, visitez le [www.actonel.ca](http://www.actonel.ca).

Ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, sont disponibles en prenant contact avec le promoteur, Warner Chilcott Canada Co. au 1-855-892-8766.

Warner Chilcott Canada Co. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 29 février 2016

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

**ACTONEL<sup>MD</sup> à 75 mg**  
**Risédrionate sodique**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit d'ACTONEL et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur ACTONEL. 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 de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées.

##### Les effets de ce médicament

ACTONEL fait partie de la classe des médicaments des bisphosphonates qui aide à ralentir la perte osseuse. Chez de nombreuses personnes, ACTONEL aide à augmenter la densité minérale osseuse. Chez les patients atteints d'ostéoporose, le corps détruit plus d'os qu'il n'en remplace. Ceci affaiblit les os et facilite leur cassure ou fracture (généralement au niveau de la colonne vertébrale, du poignet ou de la hanche). Les fractures de la colonne vertébrale peuvent provoquer une courbure du dos, une diminution de la taille ou des maux de dos. ACTONEL corrige ce déséquilibre en abaissant le taux élevé de perte de la masse osseuse. ACTONEL peut donc aider à réduire le risque de fractures de la colonne vertébrale et d'autres fractures.

Votre médecin mesurera peut-être l'épaisseur de vos os (c.-à-d. leur densité) à l'aide d'un test de densité minérale osseuse (DMO) ou par rayons X pour contrôler l'évolution éventuelle de la perte osseuse ou déceler d'éventuelles fractures.

ACTONEL ne soulage pas la douleur. Votre médecin peut vous prescrire ou recommander un autre médicament spécifiquement pour le soulagement de la douleur.

Comme on ne sait pas combien de temps ACTONEL devrait être administré dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose, vous devez discuter régulièrement avec votre médecin pour déterminer s'il est nécessaire, dans votre cas, de poursuivre un traitement par ACTONEL.

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

- Si vous avez un taux de calcium faible dans le sang (hypocalcémie).
- Si vous êtes allergique au risédronate sodique ou à l'un des autres composants d'ACTONEL.

##### L'ingrédient médicamenteux est

Risédrionate sodique

##### Les ingrédients non médicinaux sont

Cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, oxyde de fer, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

##### La forme posologique est

Chaque comprimé d'ACTONEL rose contient 75 mg de risédronate sodique.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ACTONEL si :

- Vous avez eu des troubles ou des maladies des reins, de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac), de l'estomac ou des intestins.
- Vous n'êtes pas en mesure de respecter la posologie (voir UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT).
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez.
- Vous présentez l'un des facteurs de risque suivants : cancer, diabète, chimiothérapie, radiothérapie de la tête ou du cou, immunosuppression, mauvaise hygiène buccodentaire, traitement par des corticostéroïdes ou par des inhibiteurs de l'angiogenèse (médicaments qui ralentissent le développement de nouveaux vaisseaux sanguins et surtout utilisés pour traiter le cancer).
- Vous présentez ou avez présenté de la douleur, de l'enflure ou un engourdissement à la mâchoire, si l'une de vos dents se déchausse ou si vous éprouvez d'autres symptômes buccodentaires.

Votre médecin doit examiner votre bouche et pourrait vous demander de subir un examen dentaire avant que commence le traitement par ACTONEL. Tout traitement dentaire doit être effectué avant le début du traitement par ACTONEL et toute chirurgie dentaire doit être évitée pendant le traitement. Il est important que vous conserviez une bonne hygiène buccodentaire et que vous vous fassiez examiner régulièrement par le dentiste pendant toute la durée du traitement par ACTONEL. En cas de symptômes buccodentaires, comme une dent qui se déchausse, une douleur, une enflure, une plaie qui ne guérit pas ou un écoulement (pus ou suintement) pendant votre traitement par ACTONEL, signalez-les immédiatement.

Le calcium et la vitamine D sont également importants pour avoir des os solides. Votre médecin peut vous demander de prendre du calcium et de la vitamine D lors de votre traitement par ACTONEL (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

La prise d'ACTONEL avec d'autres médicaments risque de modifier les effets d'ACTONEL ou des autres médicaments. Il est important d'informer vos fournisseurs de soins de santé, y compris votre médecin et votre dentiste, de tous les médicaments que vous prenez, même ceux qui ne nécessitent aucune ordonnance (notamment les suppléments vitaminiques et à base de plantes médicinales).

Vous ne devez pas prendre ACTONEL avec de la nourriture, puisque cette dernière peut empêcher votre corps d'absorber ou d'utiliser ACTONEL. Vous devez prendre ACTONEL à jeun (voir les instructions de la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT).

Les suppléments de vitamines et de minéraux, les antiacides ainsi que d'autres médicaments peuvent contenir des substances (comme du calcium, du magnésium, de l'aluminium et du fer) qui risquent d'empêcher votre corps d'absorber ACTONEL. Ces produits doivent être pris à un autre moment de la journée qu'ACTONEL. Consultez votre médecin pour savoir quand et comment prendre ces produits.

Prendre ACTONEL en même temps que des corticostéroïdes ou des inhibiteurs de l'angiogenèse peut augmenter le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Comme pour tous les médicaments, il est important de respecter la prescription de votre médecin.

#### **Dose habituelle**

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

#### **Duo mensuel :**

- ACTONEL à 75 mg est un « duo mensuel » administré à raison de 1 comprimé par jour pendant 2 jours consécutifs chaque mois, aux mêmes 2 jours consécutifs du calendrier chaque mois.
- Choisir 2 jours consécutifs qui vous conviennent le mieux et dont vous vous souviendrez chaque mois pour prendre vos comprimés d'ACTONEL à 75 mg.
- Prendre le premier comprimé d'ACTONEL à 75 mg avec de l'eau ordinaire au lever et à jeun.

- Prendre le deuxième comprimé d'ACTONEL à 75 mg le lendemain, au lever et à jeun, avec de l'eau ordinaire.
- Les comprimés d'ACTONEL à 75 mg doivent être pris chaque mois aux mêmes 2 jours consécutifs du calendrier.

### **DIRECTIVES POUR L'ADMINISTRATION**

- ACTONEL doit être pris le matin à jeun au moins 30 minutes avant d'ingérer le premier aliment, la première boisson (en dehors de l'eau ordinaire) ou tout autre médicament de la journée. Les aliments, les médicaments et les boissons (autres que l'eau ordinaire) peuvent nuire à l'absorption d'ACTONEL.
- Chaque comprimé d'ACTONEL doit être avalé entier alors que vous êtes en position verticale, avec suffisamment d'eau ordinaire ( $\geq 120$  ml ou  $\frac{1}{2}$  tasse) pour faciliter le transit du médicament jusqu'à l'estomac.
- Ne pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise du médicament. Vous pouvez vous asseoir, ou être debout et effectuer des activités normales telles que lire le journal, vous promener, etc.
- Les comprimés d'ACTONEL ne doivent pas être mâchés ni coupés ni écrasés.

Ces recommandations aident ACTONEL à agir correctement et préviennent des irritations possibles de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac).

#### **Dose oubliée**

**Duo mensuel :** Si vous oubliez de prendre 1 ou 2 de vos comprimés d'ACTONEL à 75 mg le matin, ne prenez pas le ou les comprimés plus tard au cours de la journée. Si la prochaine prise mensuelle est prévue plus de 7 jours plus tard, faites comme suit :

- si les 2 comprimés ont été oubliés, prendre 1 comprimé d'ACTONEL à 75 mg le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté, puis l'autre comprimé le surlendemain matin;
- si 1 seul comprimé d'ACTONEL à 75 mg a été oublié, prendre 1 comprimé le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté.

Vous devriez ensuite revenir à la posologie habituelle d'ACTONEL à 75 mg, soit 1 comprimé pendant 2 jours consécutifs chaque mois. Ne prenez pas plus de 2 comprimés de 75 mg dans une même période de 7 jours.

Si la prochaine prise mensuelle est prévue de 1 à 7 jours plus tard, vous devriez attendre la dose prévue le mois suivant, puis recommencer à prendre ACTONEL à 75 mg pendant 2 jours consécutifs chaque mois, selon la posologie initialement prévue.

#### **Surdosage**

Si vous prenez trop de comprimés à la fois, communiquez sans tarder avec votre médecin ou un centre antipoison, ou rendez-vous immédiatement au service des urgences du centre hospitalier le plus près. Buvez un grand verre de lait. Ne provoquez pas de vomissements.

**PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES**

Les médicaments comme ACTONEL peuvent causer des problèmes à l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac), à l'estomac et aux intestins, tels que des ulcères. En cas de difficultés ou de douleur lorsque vous avalez, de brûlures d'estomac, de douleurs thoraciques et de selles noires ou sanglantes, arrêtez le traitement par ACTONEL et communiquez immédiatement avec votre médecin. Veillez à suivre la posologie qui vous a été prescrite.

Dans les essais cliniques portant sur le traitement de l'ostéoporose avec ACTONEL, les effets secondaires les plus communément constatés ont été les douleurs abdominales, les brûlures d'estomac et les nausées. Dans les études sur la maladie osseuse de Paget, les diarrhées et maux de tête ont également régulièrement été constatés.

ACTONEL peut causer des douleurs (rarement graves) aux os, aux articulations ou aux muscles. La douleur peut se manifester dès le premier jour ou quelques mois après le début du traitement par ACTONEL.

Aux doses mensuelles, ACTONEL peut causer de légers symptômes pseudogrippaux de courte durée. Ces symptômes diminuent habituellement après les doses suivantes.

De rares patients ont signalé des lésions aux mâchoires ne cicatrisant pas lors de traitements par ACTONEL ou d'autres médicaments de cette classe. Consultez votre médecin si vous ressentez des douleurs persistantes dans la bouche, aux dents ou aux mâchoires, ou si vos gencives ou votre bouche cicatrisent 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 IMPORTANTS : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez la prise du médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien
	Uniquement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent (plus de 1 cas sur 100)</b>			
Douleurs osseuses, articulaires ou musculaires	✓		
Douleurs abdominales	✓		
<b>Peu fréquent (moins de 1 cas sur 100)</b>			
Douleur, rougeur et inflammation de l'œil; sensibilité à la lumière, baisse de la vision			✓
<b>Rare (moins de 1 cas sur 1 000)</b>			
Douleur à la langue		✓	
Ostéonécrose de la mâchoire : troubles de la mâchoire associés à un engourdissement ou à une sensation de lourdeur dans la mâchoire; gencives qui guérissent mal, surtout après des soins dentaires; dent qui se déchausse; os exposé dans la bouche; plaies dans la bouche, y compris celles qui ne guérissent pas; écoulement; sécheresse de la bouche; enflure de la gencive; infections; mauvaise haleine; douleur dans la bouche, aux dents ou à une mâchoire.		✓	
<b>Très rare (moins de 1 cas sur 10 000)</b>			
Réactions allergiques et cutanées de type : urticaire; éruptions cutanées (avec ou sans vésicules); boursoufflement du visage, des lèvres, de la langue, ou de la gorge; difficultés ou douleurs lors de la déglutition; difficultés respiratoires			✓
Symptômes d'un faible taux de calcium sanguin tels qu'un engourdissement, des picotements et des spasmes musculaires		✓	
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 d'ACTONEL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Garder ACTONEL et tout autre médicament hors de la portée des enfants.
- Conserver les comprimés dans leur emballage d'origine et à une température ambiante contrôlée (20-25 °C).
- Ne pas conserver de médicaments dont la date de péremption est passée ou dont vous n'avez plus besoin.

### DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

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 peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### 3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#)
- 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 : 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au 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 OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour plus de renseignements, visitez le [www.actonel.ca](http://www.actonel.ca).

Ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, sont disponibles en prenant contact avec le promoteur, Warner Chilcott Canada Co. au 1-855-892-8766.

Warner Chilcott Canada Co. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 29 février 2016

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### ACTONEL<sup>MD</sup> à 150 mg Risédronate sodique

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit d'ACTONEL et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents sur ACTONEL. 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 de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées.

##### Les effets de ce médicament

ACTONEL fait partie de la classe des médicaments des bisphosphonates qui aide à ralentir la perte osseuse. Chez de nombreuses personnes, ACTONEL aide à augmenter la densité minérale osseuse. Chez les patients atteints d'ostéoporose, le corps détruit plus d'os qu'il n'en remplace. Ceci affaiblit les os et facilite leur cassure ou fracture (généralement au niveau de la colonne vertébrale, du poignet ou de la hanche). Les fractures de la colonne vertébrale peuvent provoquer une courbure du dos, une diminution de la taille ou des maux de dos. ACTONEL corrige ce déséquilibre en abaissant le taux élevé de perte de la masse osseuse. ACTONEL peut donc aider à réduire le risque de fractures de la colonne vertébrale et d'autres fractures.

Votre médecin mesurera peut-être l'épaisseur de vos os (c.-à-d. leur densité) à l'aide d'un test de densité minérale osseuse (DMO) ou par rayons X pour contrôler l'évolution éventuelle de la perte osseuse ou déceler d'éventuelles fractures.

ACTONEL ne soulage pas la douleur. Votre médecin peut vous prescrire ou recommander un autre médicament spécifiquement pour le soulagement de la douleur.

Comme on ne sait pas combien de temps ACTONEL devrait être administré dans le traitement et la prévention de l'ostéoporose, vous devez discuter régulièrement avec votre médecin pour déterminer s'il est nécessaire, dans votre cas, de poursuivre un traitement par ACTONEL.

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

- Si vous avez un taux de calcium faible dans le sang (hypocalcémie).
- Si vous êtes allergique au risédronate sodique ou à l'un des autres composants d'ACTONEL.

##### L'ingrédient médicamenteux est

Risédronate sodique

##### Les ingrédients non médicinaux sont

Carmin d'indigo, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium.

##### La forme posologique est

ACTONEL à 150 mg est offert sous forme de comprimés. Chaque comprimé bleu contient 150 mg de risédronate sodique.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ACTONEL si :

- Vous avez eu des troubles ou des maladies des reins, de l'œsophage (c.-à-d. le tube qui relie la bouche à l'estomac), de l'estomac ou des intestins.
- Vous n'êtes pas en mesure de respecter la posologie (voir UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT).
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez.
- Vous présentez l'un des facteurs de risque suivants : cancer, diabète, chimiothérapie, radiothérapie de la tête ou du cou, immunosuppression, mauvaise hygiène buccodentaire, traitement par des corticostéroïdes ou par des inhibiteurs de l'angiogenèse (médicaments qui ralentissent le développement de nouveaux vaisseaux sanguins et surtout utilisés pour traiter le cancer).
- Vous présentez ou avez présenté de la douleur, de l'enflure ou un engourdissement à la mâchoire, l'une de vos dents se déchausse ou si vous éprouvez d'autres symptômes buccodentaires.

Votre médecin doit examiner votre bouche et pourrait vous demander de subir un examen dentaire avant que commence le traitement par ACTONEL. Tout traitement dentaire doit être effectué avant le début du traitement par ACTONEL et toute chirurgie dentaire doit être évitée pendant le traitement. Il est important que vous conserviez une bonne hygiène buccodentaire et que vous vous fassiez examiner régulièrement par le dentiste pendant toute la durée du traitement par ACTONEL. En cas de symptômes buccodentaires, comme une dent qui se déchausse, une douleur, une enflure, une plaie qui ne guérit pas ou un écoulement (pus ou suintement) pendant votre traitement par ACTONEL, signalez-les immédiatement.

Le calcium et la vitamine D sont également importants pour avoir des os solides. Votre médecin peut vous demander de prendre du calcium et de la vitamine D lors de votre traitement par ACTONEL (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La prise d'ACTONEL avec d'autres médicaments risque de modifier les effets d'ACTONEL ou des autres médicaments. Il est important d'informer vos fournisseurs de soins de santé, y compris votre médecin et votre dentiste, de tous les médicaments que vous prenez, même ceux qui ne nécessitent aucune ordonnance (notamment les suppléments vitaminiques et à base de plantes médicinales).

Vous ne devez pas prendre ACTONEL avec de la nourriture, puisque cette dernière peut empêcher votre corps d'absorber ou d'utiliser ACTONEL. Vous devez prendre ACTONEL à jeun (voir les instructions de la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT)

Les suppléments de vitamines et de minéraux, les antiacides ainsi que d'autres médicaments peuvent contenir des substances (comme du calcium, du magnésium, de l'aluminium et du fer) qui risquent d'empêcher votre corps d'absorber ACTONEL. Ces produits doivent être pris à un autre moment de la journée qu'ACTONEL. Consultez votre médecin pour savoir quand et comment prendre ces produits.

Prendre ACTONEL en même temps que des corticostéroïdes ou des inhibiteurs de l'angiogenèse peut augmenter le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Comme pour tous les médicaments, il est important de respecter la prescription de votre médecin.

#### Dose habituelle

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

- Choisir le jour qui vous convient le mieux et dont vous vous souviendrez chaque mois pour prendre votre dose d'ACTONEL (un comprimé de 150 mg) 1 fois par mois.
- Chaque mois, au jour de calendrier que vous aurez choisi, prendre 1 comprimé d'ACTONEL à 150 mg avec de l'eau ordinaire au lever et à jeun.

### DIRECTIVES POUR L'ADMINISTRATION

- ACTONEL doit être pris le matin à jeun au moins 30 minutes avant d'ingérer le premier aliment, la première boisson (en dehors de l'eau ordinaire) ou tout autre médicament de la journée. Les aliments, les médicaments et les boissons (autres que l'eau ordinaire) peuvent nuire à l'absorption d'ACTONEL.
- Chaque comprimé d'ACTONEL doit être avalé entier alors que vous êtes en position verticale, avec suffisamment d'eau ordinaire ( $\geq 120$  ml ou  $\frac{1}{2}$  tasse) pour faciliter le transit du médicament jusqu'à l'estomac.
- Ne pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise du médicament. Vous pouvez vous asseoir, ou être debout et effectuer des activités normales telles que lire le journal, vous promener, etc.
- Les comprimés d'ACTONEL ne doivent pas être mâchés ni coupés ni écrasés.

Ces recommandations aident ACTONEL à agir correctement et préviennent des irritations possibles de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac).

#### Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre votre dose d'ACTONEL à 150 mg le matin, ne prenez pas le comprimé plus tard au cours de la journée. Si la prochaine prise mensuelle est prévue plus de 7 jours plus tard, prenez le comprimé oublié le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté. Vous devriez ensuite revenir à la posologie habituelle d'ACTONEL à 150 mg.

Si la prochaine prise mensuelle est prévue de 1 à 7 jours plus tard, vous devriez attendre la dose prévue le mois suivant, puis recommencer à prendre ACTONEL à 150 mg selon la posologie initialement prévue. Ne prenez pas plus de 150 mg d'ACTONEL dans une même période de 7 jours.

#### Surdosage

Si vous prenez trop de comprimés à la fois, communiquez sans tarder avec votre médecin ou un centre antipoison, ou rendez-vous immédiatement au service des urgences du centre hospitalier le plus près. Buvez un grand verre de lait. Ne provoquez pas de vomissements.

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les médicaments comme ACTONEL peuvent causer des problèmes à l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac), à l'estomac et aux intestins, tels que des ulcères. En cas de difficultés ou de douleur lorsque vous avalez, de brûlures d'estomac, de douleurs thoraciques et de selles noires ou sanglantes, arrêtez le traitement par ACTONEL et communiquez

immédiatement avec votre médecin. Veillez à suivre la posologie qui vous a été prescrite.

Dans les essais cliniques portant sur le traitement de l'ostéoporose avec ACTONEL, les effets secondaires les plus communément constatés ont été les douleurs abdominales, les brûlures d'estomac et les nausées. Dans les études sur la maladie osseuse de Paget, les diarrhées et maux de tête ont également régulièrement été constatés.

ACTONEL peut causer des douleurs (rarement graves) aux os, aux articulations ou aux muscles. La douleur peut se manifester dès le premier jour ou quelques mois après le début du traitement par ACTONEL.

Aux doses mensuelles, ACTONEL peut causer de légers symptômes pseudogrippaux de courte durée. Ces symptômes diminuent habituellement après les doses suivantes.

De rares patients ont signalé des lésions aux mâchoires ne cicatrisant pas lors de traitements par ACTONEL ou d'autres médicaments de cette classe. Consultez votre médecin si vous ressentez des douleurs persistantes dans la bouche, aux dents ou aux mâchoires, ou si vos gencives ou votre bouche cicatrisent 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.

<b>EFFETS SECONDAIRES IMPORTANTS : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>			
Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez la prise du médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien
	Uniquement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent (plus de 1 cas sur 100)</b>			
Douleurs osseuses, articulaires ou musculaires	✓		
Douleurs abdominales	✓		
<b>Peu fréquent (moins de 1 cas sur 100)</b>			
Douleur, rougeur et inflammation de l'œil; sensibilité à la lumière, baisse de la vision			✓
<b>Rare (moins de 1 cas sur 1 000)</b>			
Douleur à la langue		✓	
Ostéonécrose de la mâchoire : troubles de la mâchoire associés à un engourdissement ou à une sensation de lourdeur dans la mâchoire; gencives qui guérissent mal, surtout après des soins dentaires; dent qui se déchausse; os exposé dans la bouche; plaies dans la bouche, y compris celles qui ne guérissent pas; écoulement; sécheresse de la bouche; enflure de la gencive; infections; mauvaise haleine; douleur dans la bouche, aux dents ou à une mâchoire.		✓	
<b>Très rare (moins de 1 cas sur 10 000)</b>			
Réactions allergiques et cutanées de type : urticaire; éruptions cutanées (avec ou sans vésicules); boursoufflement du visage, des lèvres, de la langue, ou de la gorge; difficultés ou douleurs lors de la déglutition; difficultés respiratoires			✓
Symptômes d'un faible taux de calcium sanguin tels qu'un engourdissement, des picotements et des spasmes musculaires		✓	
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 d'ACTONEL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.***

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Garder ACTONEL et tout autre médicament hors de la portée des enfants.
- Conserver les comprimés dans leur emballage d'origine et à une température ambiante contrôlée (20-25 °C).
- Ne pas conserver de médicaments dont la date de péremption est passée ou dont vous n'avez plus besoin.

### DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

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 peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### 3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#)
- 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 : 0701E
    - Ottawa (Ontario)
    - K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au 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 OBTENIR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour plus de renseignements, visitez le [www.actonel.ca](http://www.actonel.ca).

Ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, sont disponibles en prenant contact avec le promoteur, Warner Chilcott Canada Co. au 1-855 892-8766.

Warner Chilcott Canada Co. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 29 février 2016