

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **Pr<sub>pms</sub>-RISEDRONATE PLUS CALCIUM**

Comprimés de risédronate sodique (sous forme hémi-pentahydratée) de 35 mg, norme maison

#### **Régulateur du métabolisme osseux**

et

Caplets de carbonate de calcium dosés de 1250 mg  
(Équivalent à 500 mg de calcium élémentaire), norme maison

#### **Supplément minéral**

**PHARMASCIENCE INC.**  
6111 Avenue Royalmount, Suite 100  
Montréal, QC, H4P 2T4

[www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com)

Numéro de contrôle : 195294

**Date de révision :**  
8 juin 2016

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	14
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	21
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>22</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	22
ESSAIS CLINIQUES .....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	31
TOXICOLOGIE.....	32
RÉFÉRENCES.....	35
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>38</b>

## Pr **pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM**

Comprimés de risédronate sodique (sous forme hémi-pentahydratée) dosés à 35 mg et  
Caplets de carbonate de calcium dosés à 1 250 mg (équivalent à 500 mg de calcium élémentaire)

### **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Composante</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Tous les ingrédients non médicinaux</b>
Orale	pms-RISEDRONATE (Risédronate sodium)	Comprimé à 35 mg	Amidon prégélifié, citrate d'éthyle, copolymère greffé de polyalcool de vinyle et de polyéthylène glycol, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titanium, fumarate de stéaryle sodique, glycolate d'amidon sodique, maltodextrine, mannitol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, povidone, sucrose et talc.
Orale	Calcium carbonate	Caplet à 1 250 mg ; (500 mg de calcium élémentaire)	AD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n°5 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n°6 sur substrat d'aluminium, acide stéarique, cellulose microcristalline, cire de carnauba, citrate d'éthyle, crospovidone, dioxyde de titanium, huile minérale, hydroxypropylméthylcellulose, maltodextrine, polysorbate 80 et stéarate de magnésium végétal.

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

La composante pms-RISEDRONATE (risédronate sodique) de pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM est indiquée pour le traitement et la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

**Traitement de l'ostéoporose postménopausique :** Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, pms-RISEDRONATE prévient les fractures ostéoporotiques vertébrales et non vertébrales et accroît la densité minérale osseuse (DMO) en tous les points du squelette mesurés et ayant une importance clinique dans les 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 (par exemple, au moins 2 É.-T. en dessous de la moyenne préménopausique).

**Prévention de l'ostéoporose postménopausique :** Chez les patientes ménopausées vulnérables à l'ostéoporose, pms-RISEDRONATE maintient ou accroît la DMO aux sièges d'importance clinique dans l'ostéoporose.

L'emploi de pms-RISEDRONATE peut être envisagé chez les femmes ménopausées susceptibles de souffrir d'ostéoporose et chez lesquelles on souhaite maintenir la masse osseuse et réduire le risque de fracture.

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

Le composant calcium de pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM contient du carbonate de calcium qui constitue un complément calcique à l'apport alimentaire de calcium.

La durée optimale du traitement n'a pas été établie. Il faut réévaluer périodiquement la nécessité du traitement continu.

**Gériatrie :** Parmi les patientes traitées par 5 mg de risédronate par jour dans les études portant sur l'ostéoporose postménopausique (*voir* ESSAIS CLINIQUES), 43 % étaient âgées de 65 à 75 ans et 20 % d'entre elles avaient plus de 75 ans. Dans l'essai de 1 an au cours duquel on a comparé l'emploi quotidien de risédronate par voie orale à son utilisation hebdomadaire chez des femmes ménopausées, 41 % des participantes qui recevaient du risédronate dosé à 35 mg, une fois par semaine, étaient âgées de 65 à 75 ans et 23 % d'entre elles avaient plus de 75 ans.

Dans les populations mentionnées ci-dessus, 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).

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

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

## CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM 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.

## **pms-RISEDRONATE**

- Hypocalcémie (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

### **Calcium**

- Hypercalcémie toutes origines confondues, comprenant entre autres l'hyperparathyroïdie, l'hypercalcémie maligne ou la sarcoïdose.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Il convient de vérifier les besoins calciques des patients avant d'instaurer pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM. Selon les recommandations, les patients doivent recevoir au moins 1 200 à 1 500 mg de calcium par jour, toutes sources confondues, et l'apport journalier en vitamine D doit être d'au moins 400 à 800 UI. Le comprimé de carbonate de calcium de pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM apporte 500 mg de calcium élémentaire par jour mais ne contient pas de vitamine D.

L'hypocalcémie et les autres troubles du métabolisme osseux et minéral doivent être traités efficacement avant l'amorce d'un traitement par pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM.

### **L'ostéonécrose de la mâchoire :**

Les rapports de pharmacovigilance indiquent des cas d'ostéonécrose de la mâchoire notifiés chez des patients traités par des bisphosphonates. La majorité des cas notifiés survenaient à la suite d'interventions dentaires telles que les extractions de dents et concernaient des patients cancéreux traités par des bisphosphonates intraveineux, mais certains se sont produits chez des patients recevant un traitement oral pour ostéoporose postménopausique ou autres diagnostics. Beaucoup d'entre eux présentaient des signes d'infection localisée, y compris une ostéomyélite. L'ostéonécrose présente de multiples autres facteurs de risque bien documentés. Il est impossible de déterminer si ces événements sont liés aux bisphosphonates, aux traitements médicamenteux concomitants ou à d'autres traitements, à une pathologie sous-jacente du patient ou à d'autres facteurs de risque associés (par ex. anémie, infection, pathologie orale préexistante). Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs appropriés devra être envisagé avant l'instauration d'un traitement par les bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque associés (tels que cancer, immunodépression, radiothérapie de la tête et du cou ou mauvaise hygiène buccale). Au cours du traitement, ces patients devront, dans la mesure du possible, éviter toute intervention dentaire invasive. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'existe aucune donnée laissant penser que l'interruption du traitement par le bisphosphonate avant l'intervention réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Le jugement clinique, reposant sur l'évaluation du risque individuel, doit guider la prise en charge des patients devant subir des interventions dentaires.

L'utilisation concomitante d'antiacides contenant du calcium doit être surveillée afin d'éviter tout apport excessif de calcium. Un apport total supérieur à 1 500 mg de calcium par jour n'a pas démontré de bienfaits supplémentaires pour l'os, mais un apport total supérieur à 2 000 mg par jour a été associé à un risque accru d'effets indésirables, notamment d'hypercalcémie et de calculs rénaux.

### **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.

### **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 une œsophagite et à des ulcères de l'œsophage, les patients doivent prendre pms-RISEDRONATE en position verticale (assis, le dos droit, ou debout) et avec suffisamment d'eau pure ( $\geq 120$  mL), pour faciliter le passage dans l'estomac et réduire au minimum le risque de survenue de telles réactions. Les patients ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament. Les professionnels de santé doivent faire preuve de vigilance et souligner l'importance des recommandations posologiques aux patients ayant des antécédents de troubles œsophagiens (par ex., inflammation, rétrécissement, ulcère ou troubles de la motilité).

Chez les patientes atteintes d'achlorhydrie, on peut observer une diminution de l'absorption du calcium qui peut être atténuée par la prise de calcium avec les aliments. La prise de calcium avec les aliments augmente l'absorption (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Musculosquelettique :**

La surveillance post commercialisation indique que des douleurs osseuses, articulaires et/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 lorsque l'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 le risédronate sodique. 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**

La composante pms-RISEDRONATE de pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM n'est pas recommandée en présence d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

L'administration de calcium a été associée à une légère augmentation du risque de calculs rénaux. Chez les patientes ayant des antécédents de calculs rénaux ou d'hypercalciurie, un bilan métabolique est justifié afin de rechercher les causes de ces pathologies pouvant être traitées. Si l'administration des caplets de calcium s'avère nécessaire chez ces patientes, il convient de surveiller régulièrement l'excrétion urinaire du calcium et de pratiquer les autres analyses appropriées.

### **Populations particulières**

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

**Femmes enceintes :** pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM n'est pas destiné à être utilisé pendant la grossesse. Il n'existe aucun essai sur l'emploi du risédronate et de calcium chez la femme enceinte.

Le calcium traverse le placenta et les concentrations obtenues sont plus élevées dans le sang fœtal par rapport au sang maternel.

**Femmes qui allaitent :** pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM n'est pas destiné à être utilisé chez la mère qui allaite. On ignore si le risédronate passe dans le lait maternel. Le risédronate a été détecté chez des rats exposés à des rates en lactation pendant une période de 24 heures après l'administration, ce qui indique un faible degré de transfert lacté. Comme de nombreux médicaments passent dans le lait maternel 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 traitement pour la mère.

Le calcium est excrété dans le lait maternel.

## **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 (rarement des douleurs graves) constituent un effet indésirable fréquemment signalé chez les patientes ayant reçu la composante du risédronate de pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM.

Dans les études avec le risédronate portant sur l'ostéoporose, les effets indésirables les plus communément constatés étaient les douleurs abdominales, la dyspepsie et les nausées.

La plupart des événements indésirables (ÉI) notifiés lors des essais de phase III avec le risédronate étaient d'intensité légère ou modérée. Ils n'ont généralement pas conduit à l'arrêt du traitement par risédronate.

Le carbonate de calcium peut provoquer des effets secondaires gastro-intestinaux tels que constipation, flatulences, nausées, douleurs abdominales et ballonnements.

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

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

**Traitement de l'ostéoporose postménopausique** : Le risédronate 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 effets indésirables a été comparable dans les groupes risédronate et les groupes placebo.

Dans le tableau 1, on énumère les événements indésirables considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement chez  $\geq 1$  % des patientes traitées par risédronate 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 le risédronate à raison de 5 mg par jour et chez 6,0 % des patientes sous placebo.

**Tableau 1 - Événements indésirables liés au médicament\*, signalés chez ≤ 1 % des patients traités par risédronate 5 mg par jour lors des essais combinés de phase III sur l'ostéoporose post- ménopausique**

Événement indésirable	Risédronate 5 mg N = 1742 (%)	Placebo N = 1744 (%)
<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 du risédronate une fois par semaine dosé à 35 mg (la même formulation que le risédronate dans le risédronate plus calcium) à l'administration quotidienne du risédronate dosé à 5 mg pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique, les tableaux d'innocuité et de tolérabilité globaux ont été semblables, dans l'ensemble, pour les 2 schémas de traitement par voie orale.

Les personnes qui présentaient, au départ, des troubles des voies digestives supérieures ou des antécédents de telles anomalies n'étaient pas exclues d'emblée de l'essai sur l'emploi hebdomadaire du risédronate, pas plus d'ailleurs que celles qui prenaient de l'aspirine (AAS), des AINS ou des médicaments habituellement destinés au traitement d'ulcères gastroduodénaux. 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 risédronate à raison de 35 mg, une fois par semaine, et chez les sujets ayant reçu du risédronate à raison de 5 mg par jour.

Dans l'étude multicentrique à double insu sur un an comparant le traitement du risédronate 35 mg (une fois par semaine) avec un placebo dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, les profils d'innocuité et de tolérabilité globaux des deux groupes étaient comparables à l'exception de l'« arthralgie ». En particulier, 13,9 % des patients du groupe risédronate 35 mg (une fois par semaine) et 7,8 % des patients 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 de risédronate 5 mg (une fois par jour) et de risédronate 35 mg (une fois par semaine).

**Résultats endoscopiques :** Les essais cliniques sur le risédronate 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 glucocorticoïdienne. 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 le risédronate. On a encouragé les chercheurs à procéder à une endoscopie chez tout patient se plaignant de symptômes gastro-intestinaux d'intensité moyenne 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 (risédronate : 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 (risédronate : 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 bénignes chez les patients traités par risédronate ; 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 (risédronate : 39 % ; placebo : 51 %).

Les endoscopies réalisées pendant l'essai de 1 an dans lequel on a comparé le risédronate une fois par semaine dosé à 35 mg à l'administration quotidienne du risédronate dosé à 5 mg dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique n'ont pas révélé de lien 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.

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

Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez  $\leq 1$  % des patients ayant reçu du risédronate quelle que soit l'indication.

Peu communs : (0,1-1,0 %) : 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 (*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 déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**

#### **Risédronate :**

**Réactions d'hypersensibilité et réactions cutanées :** On a signalé de rares cas d'œdème de Quincke, d'éruption cutanée généralisée et de toxidermies bulleuses, parfois graves.

**Musculosquelettique et tissus conjonctifs :** De très rares cas de fracture de la diaphyse fémorale dite « à faible énergie » ont été signalés (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

**Ostéonécrose de la mâchoire :** De rares cas d'ostéonécrose de la mâchoire ont été signalés (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

**Ophtalmologie :** De rares cas de conjonctivite, d'épisclérite, d'iritis, de sclérite et d'uvéite ont été signalés (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Aucun essai portant expressément sur les interactions médicamenteuses n'a été effectué avec le risédronate. 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 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 pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM interagisse avec d'autres médicaments par un déplacement de la liaison protéique, une induction enzymatique ou une altération du métabolisme d'autres agents.

### Interactions médicament-médicament

Les sujets des essais cliniques sur le risédronate ont été exposés à une vaste gamme de traitements 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), et aucun signe d'interaction cliniquement significative n'a été relevé.

Les médicaments mentionnés dans ce tableau proviennent de rapports de cas d'interaction médicamenteuse ou d'études ou d'interactions prévisibles en raison de l'ampleur attendue et de la gravité de l'interaction (c'est-à-dire celles qui sont identifiées comme contre-indiquées).

**Tableau 2 – Interactions médicamenteuses avérées ou prévisibles avec risédronate**

Médicament	Référence	Effet	Commentaire clinique
Acide acétylsalicylique (AAS)	EC	Parmi les utilisateurs d'AAS, l'incidence des événements indésirables des voies digestives supérieures a été comparable entre les patients traités par risédronate et ceux qui ont reçu un placebo.	Au sein du groupe de plus de 5 700 patients ayant pris part aux essais de phase III sur l'emploi du risédronate à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 31 % ont dit faire usage d'AAS.
		Parmi les utilisatrices d'AAS, l'incidence des effets indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable entre les groupes de traitement quotidien et hebdomadaire.	Par ailleurs, dans l'essai de 1 an au cours duquel on a comparé l'administration hebdomadaire du risédronate dosé à 35 mg à l'administration quotidienne du risédronate dosé à 5 mg chez des femmes ménopausées, 56 % des

			participantes ont dit faire usage d'AAS, et ce, dans l'un et l'autre groupe.
Antiacides / suppléments contenant des cations polyvalents (comme le calcium, le magnésium, l'aluminium et le fer)	T	Interférence avec l'absorption de risédronate.	Ces médicaments doivent donc être administrés à un autre moment de la journée ( <i>voir</i> POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Hormonothérapie substitutive	EC	Pas d'effet clinique significatif.	Le cas échéant, le risédronate peut être utilisé en même temps qu'une hormonothérapie substitutive.
Antagonistes des récepteurs H2 (anti-H2) 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 risédronate et ceux qui ont reçu un placebo.	Au sein du groupe de plus de 5 700 patients ayant pris part aux essais de phase III sur l'emploi du risédronate à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 21 % utilisaient de l'anti-H <sub>2</sub> et/ou des IPP.
		L'incidence des effets indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable chez les utilisatrices 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 du risédronate chez des femmes ménopausées, au moins 9 % des participantes faisaient usage d'anti- H <sub>2</sub> et/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.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Parmi les utilisateurs d'AINS, l'incidence des événements indésirables des voies digestives supérieures a été comparable entre les patients traités par risédronate et ceux qui ont reçu un placebo.	Au sein du groupe de plus de 5 700 patients ayant pris part aux essais de phase III sur l'emploi du risédronate à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 48 % prenaient des AINS.
		L'incidence des effets indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable chez les utilisatrices d'AINS, que leur traitement ait été hebdomadaire ou quotidien.	Par ailleurs, dans l'essai de 1 an au cours duquel on a comparé l'administration hebdomadaire du risédronate dosé à 35 mg à l'administration quotidienne du risédronate dosé à 5 mg chez des femmes ménopausées, 41 % des participantes ont dit faire usage d'AINS, et ce, dans l'un et l'autre groupe.

Légende : É = Étude de cas ; EC = Essai clinique ; T = Théorique

**Tableau 3 – Interactions médicamenteuses avérées ou prévisibles avec le calcium**

Médicament	Référence	Effet	Commentaire clinique
Fer	T	Le calcium peut interférer avec l'absorption du fer.	Le fer et le calcium doivent être pris à différents moments de la journée.
Bisphosphonates	T	Il peut se produire une diminution de l'absorption du bisphosphonate.	Ces médicaments doivent être administrés à un autre moment de la journée ( <i>voir</i> POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Tétracyclines	EC	Le carbonate de calcium peut interférer avec l'absorption des formulations de tétracyclines administrées en même temps.	Les formulations de tétracyclines doivent être administrées au moins deux heures avant ou quatre à six heures après la prise orale de carbonate de calcium.
Digoxine	T	L'hypercalcémie peut accroître la toxicité des glycosides cardiotoniques.	Chez ces patientes, l'électrocardiogramme (ECG) et les concentrations sériques du calcium doivent être surveillés.
Phénytoïne	T	Peut former un complexe non absorbable avec le calcium.	Les horaires d'administration de ces médicaments doivent être distants d'au moins 3 heures.
Hormones thyroïdiennes : lévothyroxine	EC	On a constaté que la prise concomitante de lévothyroxine et de carbonate de calcium réduisait l'absorption de la lévothyroxine et augmentait les concentrations sériques de la thyrotropine. La lévothyroxine peut fixer le carbonate de calcium dans un environnement acide, ce qui peut bloquer son absorption.	La lévothyroxine doit être administrée à jeun et le calcium doit être pris avec les aliments. Surveiller la TSH sérique chez les patientes prenant du calcium et adapter la posologie en conséquence.
Fluoroquinolones (p. ex., ciprofloxacine, moxifloxacine, ofloxacine)	EC	L'administration concomitante d'une fluoroquinolone et de calcium peut diminuer l'absorption de la fluoroquinolone.	Les horaires d'administration de ces médicaments doivent être distants de plusieurs heures.
Anti-H2 (p. ex., cimétidine, famotidine, ranitidine)	T	La prise concomitante peut diminuer l'absorption du calcium.	Le calcium doit être pris avec des aliments afin d'optimiser l'absorption.
Inhibiteurs de la pompe à proton (p. ex., lansoprazole, oméprazole, rabéprazole sodique)	T	La prise concomitante peut diminuer l'absorption du calcium.	Le calcium doit être pris avec des aliments afin d'optimiser l'absorption.
Glucocorticoïdes systémiques	T	L'absorption du calcium peut être réduite et son excrétion augmentée lorsque le calcium est pris en même temps que des glucocorticoïdes systémiques.	La supplémentation en calcium additionnel peut être envisagée chez les patientes prenant des glucocorticoïdes systémiques au long cours.
Vitamine D (p. ex., calcitriol, ergocalciférol, doxercalciférol)	EC	L'absorption du calcium peut être augmentée lorsqu'il est administré en même temps que des analogues de la vitamine D.	S'assurer que l'apport en vitamine D est suffisant avec l'alimentation ou les suppléments pour une absorption optimale du calcium.

Diurétiques thiazidiques	É	On a rapporté une diminution de l'excrétion urinaire du calcium lors de l'utilisation concomitante de carbonate de calcium et de diurétiques thiazidiques.	Surveiller la calcémie pendant l'utilisation concomitante de diurétiques thiazidiques, notamment chez les patientes atteintes d'hyperparathyroïdie.
--------------------------	---	--	---

Légende : É = Étude de cas ; EC = Essai clinique ; T = Théorique

### **Interactions médicament-aliment**

Les avantages cliniques peuvent être compromis si pms-RISEDRONATE n'est pas pris à jeun. *Voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour des renseignements concernant la prise du médicament.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

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

### **Effets du médicament sur les essais 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 le risédronate.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- Les aliments et les médicaments contenant des cations polyvalents (p. ex., calcium, magnésium, aluminium et fer) peuvent nuire à l'absorption de pms-RISEDRONATE. Par conséquent, les aliments et les autres médicaments doivent être administrés à un autre moment de la journée (*voir* Posologie recommandée et adaptation posologique et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament).
- Les patients doivent avaler le comprimé entier de pms-RISEDRONATE en position verticale et avec suffisamment d'eau pure ( $\geq 120$  mL) afin de faciliter le passage du médicament dans l'estomac. Les patients ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Les autres médicaments contenant du calcium (comme les multivitamines, les antiacides) doivent être administrés à un autre moment de la journée afin d'éviter toute interaction avec pms-RISEDRONATE et d'optimiser l'absorption du pms-RISEDRONATE.
- Selon les recommandations, les patients doivent recevoir au moins 1 200 à 1 500 mg de calcium par jour, toutes sources confondues, et l'apport de vitamine D doit être d'au moins 400 à 800 UI. pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM apporte 500 mg de calcium mais ne contient pas de vitamine D.
- pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM est adapté à la supplémentation de 500 mg additionnel de calcium pendant 6 jours sur 7, conjointement avec un apport alimentaire et multivitaminé,

chez les patientes dont l'apport en calcium est compris entre 700 et 1 000 mg par jour. Chez les patientes ayant un apport journalier pauvre en calcium, (c.-à-d. moins de 700 à 1 000 mg par jour) ou qui nécessitent une supplémentation en vitamine D, il peut être conseillé de prescrire pms-RISEDRONATE 35 mg et une dose plus forte de calcium et (ou) de vitamine D.

- 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 pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM.

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

Il est important que les patients accordent une attention particulière aux recommandations posologiques, car le défaut de s'y conformer pourrait nuire aux avantages cliniques du traitement. Notamment, pms-RISEDRONATE doit être pris à jeun au moins 30 minutes avant d'ingérer le premier aliment ou la première boisson (en dehors de l'eau pure) ou tout autre médicament de la journée. Le comprimé doit être avalé en entier – ne pas mâcher.

Le caplet de calcium doit être pris avec les aliments.

La posologie recommandée est de un comprimé de risédronate à 35 mg, par voie orale, une fois par semaine (Jour 1 de la cure de traitement de 7 jours) puis de un caplet de carbonate de calcium à 1 250 mg (500 mg de calcium élémentaire) par voie orale chaque jour les six jours suivants (Jours 2 à 7) de la cure de traitement de 7 jours.

**Insuffisance rénale :** Aucune adaptation 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 de pms-RISEDRONATE n'est pas recommandé en présence d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine  $< 30$  mL/min).

**Gériatrie :** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le patient âgé (*voir* INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Gériatrie).

**Achlorhydrie :** L'absorption de calcium à partir du carbonate de calcium est faible chez les patientes atteintes d'achlorhydrie sauf si celui-ci est pris avec les aliments.

### **Dose oubliée**

En cas d'oubli de la dose de pms-RISEDRONATE, les patientes doivent être informées que le comprimé de pms-RISEDRONATE doit être pris le matin du jour suivant, conformément à la posologie recommandée. Dans ce cas précis, les patientes doivent prendre leur caplet de calcium le jour suivant. Les patientes doivent être informées que le comprimé de pms-RISEDRONATE et le caplet de calcium doivent être pris à des jours différents.

En cas d'oubli du caplet de calcium, la patiente doit être informée de le prendre dès qu'elle s'en souvient. Elle ne doit pas prendre plus d'un caplet de la boîte par jour. Tous les caplets de calcium restant à la fin de la cure hebdomadaire doivent être mis au rebut.

## **SURDOSAGE**

pms-RISEDRONATE : 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.

L'administration de lait ou d'antiacides contenant du calcium peut aider à chélater le risédronate et à réduire l'absorption du médicament. 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.

**Calcium** : En raison de sa faible absorption intestinale, il est improbable d'observer un surdosage avec le carbonate de calcium. Cependant, l'utilisation prolongée de très fortes doses peut conduire à une hypercalcémie associée à un syndrome de Burnett. Parmi les manifestations cliniques de l'hypercalcémie, on peut noter une anorexie, une soif, des nausées, des vomissements, une constipation, des douleurs abdominales, une faiblesse musculaire, une fatigue, des troubles mentaux, une polydipsie, une polyurie, des douleurs osseuses, une néphrocalcinose, des calculs rénaux et dans les cas graves, des arythmies cardiaques.

### **Traitement** :

Le calcium doit être interrompu. Les autres traitements pouvant aussi contribuer à cette pathologie, comme les diurétiques thiazidiques, le lithium, la vitamine A, la vitamine D et les glycosides cardiotoniques doivent également être interrompus. La vidange gastrique de tout calcium résiduel doit être envisagée. La réhydratation et, en fonction de la gravité, le traitement isolé ou combiné par des diurétiques de l'anse, les bisphosphonates, la calcitonine et les corticoïdes doivent également être envisagés. Les électrolytes sériques, la fonction rénale et les signes vitaux doivent être surveillés. Dans les cas graves, l'ECG et la pression veineuse centrale doivent être surveillés.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région

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

### **Mode d'action**

pms-RISEDRONATE : Le risédronate sodique, un très puissant pyridinylbisphosphonate sous forme hémipentahydratée avec une petite quantité de monohydrate, inhibe la résorption ostéoclastique des os et module le métabolisme des os. Le risédronate a une haute affinité avec les cristaux d'hydroxyapatite 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 avec évidence une résorption active (par ex. absence de bordure plissée).

L'hystomorphométrie chez les rats, les chiens, les mini-pourceaux et les humains a montré que le traitement au risédronate réduisait le renouvellement osseux (la fréquence d'activation, soit le nombre

de foyers de remodelage osseux) et la résorption osseuse aux foyers de remodelage.

**Calcium :** Le calcium est un nutriment important qui doit être ingéré en quantités suffisantes pour favoriser la santé des os. Un apport total de 1 200 à 1 500 mg par jour de calcium élémentaire provenant de l'alimentation et de compléments alimentaires est recommandé. Un apport insuffisant en calcium peut entraîner une diminution de la masse osseuse et un risque accru de fractures. Le calcium est un substrat essentiel de la minéralisation et possède un effet contre la résorption osseuse. Le calcium supprime la sécrétion de l'hormone parathyroïdienne (PTH) et diminue le renouvellement osseux. Des taux accrus de PTH contribuent à une perte osseuse liée à l'âge, notamment au niveau des localisations corticales, alors que l'augmentation du renouvellement osseux est un facteur indépendant de risque de fractures.

### **Pharmacodynamique**

pms-RISEDRONATE : L'ostéoporose est une maladie osseuse dégénérative et débilante 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. 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 pareille fracture.

Le traitement par risédronate diminue le taux élevé de renouvellement osseux et corrige le déséquilibre entre résorption osseuse et ostéoformation, typique de l'ostéoporose post- ménopausique. Dans les essais cliniques, l'administration du risédronate à des femmes ménopausées 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. 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. 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 risédronate dosé à 5 mg administrée à des femmes ménopausées 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 non ménopausée.

Dans un essai au cours duquel on a comparé, pendant 1 an, l'administration hebdomadaire de risédronate dosé à 35 mg à l'administration quotidienne de risédronate dosé à 5 mg dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées, on a observé une baisse similaire du taux des marqueurs de la résorption osseuse (environ 60 %) et de l'ostéoformation (environ 40 %) dans les 2 groupes.

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 risédronate 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 ménopausées traitées pendant une période allant jusqu'à 3 ans. Lors de l'essai de 1 an ayant permis de comparer l'administration hebdomadaire de risédronate dosé à 35 mg à l'administration quotidienne de risédronate dosé à 5 mg dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées, les variations moyennes du calcium, du phosphate et de la PTH sériques par rapport aux valeurs de départ ont été similaires dans les 2 groupes.

En accord avec les effets de risédronate sur les marqueurs biochimiques du renouvellement osseux, des doses orales quotidiennes de 2,5 mg seulement ont produit des augmentations appréciables et liées à la dose de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire (2,5 mg : de 3 % à 3,7 % ; 5 mg : de 4 % à 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 (2,5 mg : de 0,7 % à 0,9 % ; 5 mg : de 1,5 % à 2 %). Lors de l'essai de 1 an au cours duquel on a comparé l'administration de risédronate une fois par semaine dosé à 35 mg à l'administration quotidienne de risédronate dosé à 5 mg dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées, 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 dans les 2 groupes (*voir* ESSAIS CLINIQUES, Traitement de l'ostéoporose postménopausique).

**Calcium :** L'administration de calcium diminue le taux élevé de renouvellement osseux généralement observé chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. Dans les études randomisées, contrôlées contre placebo chez les femmes ménopausées, l'administration de calcium (500 mg à 1 600 mg) a entraîné une diminution des marqueurs biochimiques du renouvellement osseux, notamment le N-télopeptide urinaire, la pyridinoline libre urinaire (marqueurs de la résorption osseuse), la phosphatase alcaline et l'ostéocalcine (marqueurs de l'ostéoformation) par rapport aux femmes ayant reçu le placebo.

L'administration de calcium peut augmenter transitoirement les concentrations du calcium sérique avec des diminutions compensatrices de la PTH sérique et une augmentation du calcium urinaire. Cependant, les concentrations sériques et urinaires du calcium demeurent généralement dans les limites de la plage normale de référence.

## Pharmacocinétique

### Risedronate :

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du risédronate

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2, z}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Clairance (L/h/kg)	$V_z$ (L/kg)
Comprimé de 5 mg ; dose simple	0,85	0,93a	206,1	3,45	19,94	5542
Comprimé de 35 mg ; dose multiple, état stationnaire	10,6	0,49	nd	53,3	12,9	nd

a Moyenne arithmétique

$t_{1/2, z}$  est la moitié de vie de la phase exponentielle terminale.

VZ est le volume final de distribution de doses IV et est brut pour la biodisponibilité des doses orales.

nd non déterminé

**Absorption :** À la suite de l'administration d'une dose orale, 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 dans la plage des doses étudiées (dose unique : de 2,5 à 30 mg ; doses répétées : de 2,5 à 5 mg par jour ; doses répétées : 35 et 50 mg par semaine). Un état d'équilibre sérique est observé dans un délai de 57 jours d'administration quotidienne. La biodisponibilité orale moyenne du comprimé se situe à 0,63 % et est bioéquivalente à celle d'une solution. Lorsque le produit est administré 30 minutes avant le petit-déjeuner, l'étendue de l'absorption est réduite de 55 % comparativement à l'administration à jeun (aucun aliment ni boisson 10 heures avant l'administration ou 4 heures après celle-ci). L'administration 1 heure avant le petit-déjeuner réduit l'étendue de l'absorption de 30 % comparativement à l'administration à jeun. L'administration 30 minutes avant le petit-déjeuner ou 2 heures après un repas donne des résultats semblables quant à l'étendue de l'absorption.

**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 se fixe sur le cristal osseux. 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 (de 0,001 % à 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.

## **Calcium :**

**Absorption :** Le calcium est libéré à partir des complexes calciques pendant la digestion sous forme ionisée et soluble pour être absorbé par l'intestin grêle. L'absorption peut se faire par des mécanismes passifs et actifs. Avec l'augmentation de l'apport en calcium, le mécanisme de transport actif devient saturé et une proportion accrue de calcium est absorbée par diffusion passive. L'absorption du carbonate de calcium est dépendante de la dose, avec une absorption fractionnaire plus élevée lorsqu'il est pris à des doses pouvant atteindre 500 mg et lorsqu'il est pris avec les aliments.

**Distribution :** Environ 50 % du calcium dans le plasma se trouve sous la forme ionisée, physiologiquement active ; environ 10 % est complexée au phosphate, citrate ou à d'autres anions, alors que les 40 % restant sont liés aux protéines, essentiellement à l'albumine.

**Élimination :** Le calcium non absorbé au niveau de l'intestin grêle est excrété dans les fèces. L'excrétion rénale dépend en grande partie de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire du calcium avec plus de 98 % du calcium réabsorbé à partir du filtrat glomérulaire.

## **Populations particulières et états pathologiques**

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

**Gériatrie :** La biodisponibilité et le sort du risédronate sont semblables chez les personnes âgées (> 65 ans) et les sujets plus jeunes. Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire.

**Sexe :** La biodisponibilité et le sort 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. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère à 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 de pms-RISEDRONATE 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 température ambiante (entre 15 °C et 30 °C).

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM est présenté en cure mensuelle de traitement (28 jours). Tous les comprimés de risédronate sont emballés dans une plaquette alvéolée et les caplets de calcium dans une autre plaquette alvéolée. Ces deux plaquettes sont insérées dans une boîte pliée ; une plaquette de chaque côté du carton.

- 4 comprimés de risédronate : comprimé pelliculé, ovale de couleur orange portant la mention « RS » sur un côté et « 35 » sur l'autre.
- 24 caplets de calcium : caplets pelliculés, ovales de couleur verte.

### Ingrédients médicinaux :

Chaque comprimé pms-RISEDRONATE pour administration orale renferme l'équivalent de 35 mg de risédronate sodique anhydre sous la forme héli-pentahydratée avec une petite quantité de forme monohydratée.

Chaque caplet de calcium contient 500 mg de calcium élémentaire (sous forme de carbonate de calcium provenant des coquilles d'huîtres).

### Ingrédients non médicinaux :

#### pms-RISEDRONATE :

Amidon prégélifié, citrate d'éthyle, copolymère greffé de polyalcool de vinyle et de polyéthylène glycol, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, fumarate de stéaryle sodique, glycolate d'amidon sodique, maltodextrine, mannitol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyalcool de vinyle-polyéthylène glycol copolymère greffé, povidone, sucrose et talc.

#### Calcium :

AD&C bleu n°1 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n°5 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n°6 sur substrat d'aluminium, acide stéarique, cellulose microcristalline, cire de carnauba, citrate d'éthyle, crospovidone, dioxyde de titane, huile minérale, hydroxypropylméthylcellulose, maltodextrine, polysorbate 80 et stéarate de magnésium végétal.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

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

Carbonate de calcium

**Nom chimique :** Les comprimés pms-RISEDRONATE renferment du risédronate sodique présenté sous forme hémi-pentahydratée avec une petite quantité de forme monohydratée. La dénomination chimique du risédronate sodique est sel monosodique [1-hydroxy-2-(3- pyridinyl) éthylidène] bis [acide phosphonique].

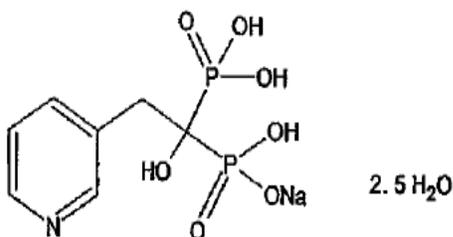
Les caplets de calcium contiennent du carbonate de calcium.

**Formule moléculaire :** Risédronate sodique -  $C_7H_{10}NNaO_7P_2 \cdot 2.5H_2O$

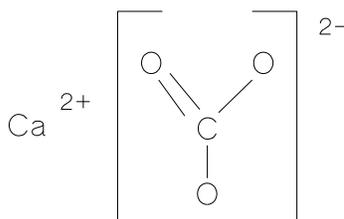
Carbonate de calcium -  $CaCO_3$

**Formule développée :**

#### Risédronate sodique



#### Carbonate de calcium



- Masse moléculaire :** Risédronate sodique - 350,13 g/mol (forme héli-pentahydratée)  
305,13 g/mol (forme anhydre)
- Carbonate de calcium - 100,09 g/mol
- 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.
- Le carbonate de calcium est quasiment insoluble dans l'eau ; il est soluble dans les acides dilués.
- pH :** Le pH d'une solution aqueuse de risédronate sodique à 1,0 % est de 4,15.
- Constantes de dissociation :** Les 5 valeurs pKa du risédronate sodique sont les suivantes :  
pK1 =  $1,6 \pm 0,2$  ; pK2 =  $2,2 \pm 0,2$  ; pK3 =  $5,9 \pm 0,1$  ;  
pK4 =  $7,1 \pm 0,1$  et pK5 =  $11,7 \pm 0,3$ .
- Description :** Le risédronate sodique est une fine poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé.
- Le carbonate de calcium précipité est une poudre blanche, fine et inodore. Il est stable et non hygroscopique.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence randomisée, à l'insu, croisée à 2 bras sur un comprimé pms-RISEDRONATE à 35 mg a été réalisée versus ACTONEL<sup>MD</sup> de « Warner Chilcott Canada Co. », administré comme 1 X comprimé de 35 mg chez 70 volontaires adultes mâles sains sous condition de jeûne. 64 volontaires mâles sains étaient inclus dans les calculs des paramètres de pharmacocinétiques présentés.

Les données de biodisponibilité ont été mesurées et les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

#### SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Risédronate (1 comprimé x 35 mg) De données mesurées Moyenne Géométrique Moyenne Arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyens géométriques %	Intervalle de confiance 90 %
ASC <sub>T</sub> (pg·h/mL)	24182,8 28494,5 (67,9)	23015,1 27491,8 (66,7)	105,07	91,71 – 120,39
ASC <sub>I</sub> (pg·h/mL)	25122,9 29558,7 (67,4)	23869,0 28467,1 (66,4)	105,25	91,91 – 120,53
C <sub>max</sub> (pg/mL)	8113,8 9909,8 (81,1)	7881,4 10164,6 (88,8)	102,95	88,71 – 119,48
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,00 (0,25 – 4,00)	1,00 (0,25 – 2,50)		
T <sub>½</sub> <sup>ε</sup> (h)	3,25 (29,9)	3,19 (37,4)		

\* pms-RISEDRONATE comprimé à 35 mg

† ACTONEL<sup>MD</sup> comprimé à 35 mg est manufacturé par Warner Chilcott Canada Co., et a été acheté au Canada

§ Exprimé sous forme de médiane (étendue)

ε Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %)

## Traitement de l'ostéoporose postménopausique

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

Tableau 5 - Résumé des aspects démographiques des patients pour les essais cliniques de risedronate dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées

N° de l'essai de l'étude	Organisation de l'essai <sup>a</sup>	Posologie	Durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
1 VERT-MN	R, PC, DB, MC, PG	2,5 mg/jour 5 mg/jour Placebo	2 ans 3 ans 3 ans	1 226	48-85 (71,0)	Femme ménopausée
2 VERT-NA	R, PC, DB, MC, PG	2,5 mg/jour 5 mg/jour Placebo	1 an 3 ans 3 ans	2 458	28-85 (68,6)	Femme ménopausée
3	R, PC, DB, MC, PG	2,5 mg/jour 5 mg/jour Placebo	2 ans	543	45-80 (64,7)	Femme ménopausée
4	R, PC, DB, MC, PG	2,5 mg/jour 5 mg/jour Placebo	12 – 18 mois	648	39-80 (62,5)	Femme ménopausée
5	R, AC, DB, MC, PG	5 mg/jour 35 mg/semaine* 50 mg/semaine* *Placebo les 6 autres jours	12 mois	1 456	48-95 (67,9)	Femme ménopausée

a R : randomisation ; AC : traitement de comparaison actif ; PC : contrôle contre placebo ; DB : double insu ; MC : multicentrique ; PG : groupe parallèle

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 densité minérale osseuse (DMO) de départ. Toutes les participantes à ces essais ont pris un supplément de calcium de 1 000 mg par jour. Les patientes qui présentaient un faible taux de vitamine D ont également reçu un supplément de vitamine D de 500 UI par jour. 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 et 4, les femmes ménopausées ont été recrutées sur la base d'une faible masse osseuse au niveau de la colonne lombaire (c'est-à-dire, plus de 2 É-T. en dessous de la moyenne préménopausique) plutôt qu'en fonction des antécédents de fracture.

## Résultats d'étude

### Résultats des études 1 et 2 :

Les essais repères sur l'emploi du risédronate dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique démontrent clairement qu'une dose quotidienne de 5 mg de risédronate 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, de risédronate a réduit considérablement le risque de nouvelles fractures vertébrales dans chacun des deux 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 de risédronate 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 risédronate 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 chacun des essais, le traitement par risédronate 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'est-à-dire hanche, poignet, humérus, clavicule, bassin et jambe). Dans les deux cas, l'incidence cumulative de ces types de fracture est inférieure avec du risédronate par rapport au placebo à tous les stades du traitement, ce qui confirme l'effet positif du risédronate sur la résistance osseuse.

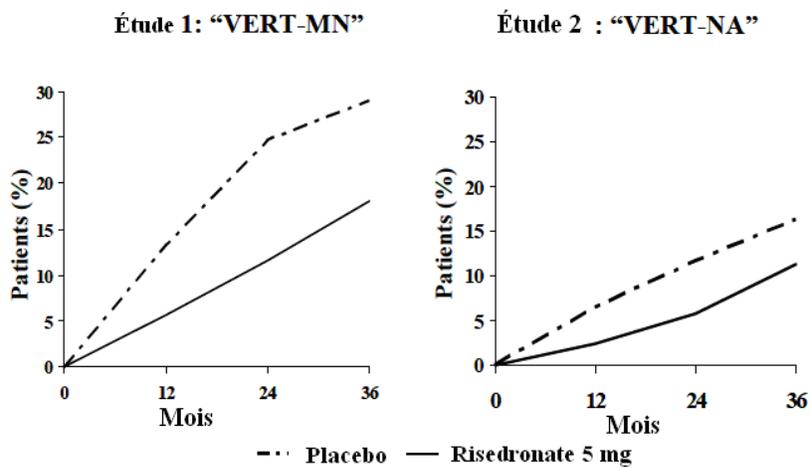
**Tableau 6 - Effet du risédronate sur les fractures, la taille et la densité minérale osseuse dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées**

Critères d'évaluation primaires	Risédronate 5 mg	Placebo	Différence 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 patients)	18,1	29,0		49	<0,001
Variation annuelle médiane de la taille <sup>b</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 du fémur	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 patients)	11,3	16,3		41	<0,003
Variation annuelle médiane de la taille <sup>b</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 du fémur	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

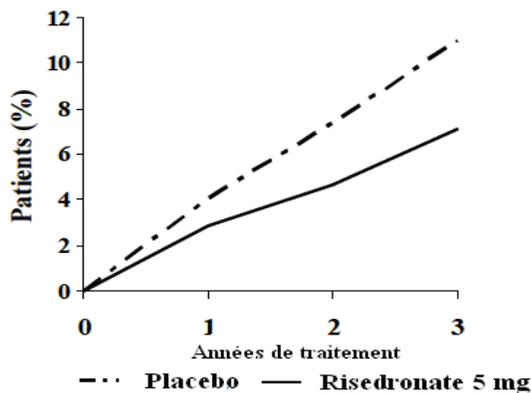
**Tableau 6 - Effet du risédronate sur les fractures, la taille et la densité minérale osseuse dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées**

Critères d'évaluation primaires	Riséronate 5 mg	Placebo	Différence par rapport au placebo	Réduction du risque relatif %	<i>p</i>
<b>Études 1 et 2 combinées – prospection : VERT-MN et VERT-NA</b>					
Incidence cumulative de fracture non vertébrale <sup>a</sup> sur 3 ans (% de patients)	7,1	11,0		36	0,005

a Fractures non vertébrales liées à l'ostéoporose (hanche, poignet, humérus, clavicule, bassin et jambe)  
 b Mesurée avec un stadiomètre



**Figure 1 : Incidence cumulative de nouvelle fracture vertébrale chez les femmes ménopausées souffrant d'ostéoporose**



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

Le traitement par risédronate 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 de risédronate 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

**Tableau 7 : - Effet du risédronate sur la densité minérale osseuse dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées**

Critères d'évaluation primaires		Riséronate 5 mg 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 du fémur	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 du fémur	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, chez les femmes présentant une faible masse osseuse, la dose quotidienne de 5 mg de risédronate a produit des augmentations moyennes significatives au niveau de la colonne lombaire comparé au placebo à 6 mois. Par rapport au placebo après 1,5 à 2 ans, des augmentations moyennes significatives de la DMO ont été également observées au niveau de la colonne lombaire, du col du fémur 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 de risédronate 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

**Tableau 8 : Comparaison entre les administrations hebdomadaire et quotidienne du risédronate dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées – Analyse du principal paramètre d'efficacité chez les patientes s'étant rendues au terme de l'essai**

Critères d'évaluation primaires		Risédrone 5 mg par jour Augmentation moyenne de la DMO % (Intervalle de confiance de 95 %)	Risédrone 35 mg une fois par semaine Augmentation moyenne de la DMO % (Intervalle de confiance de 95 %)
		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 portant sur l'ensemble des sujets selon la dernière observation relevée 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 deux 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, col fémoral et grand trochanter). Compte tenu des résultats obtenus pour la DMO, il a été conclu que le risédronate administré à raison de 35 mg, 1 fois par semaine, est équivalent au risédronate administré à raison de 5 mg par jour.

Dans les essais avec du risédronate 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 liée au placebo (*voir* Tableau 6). Le fait qu'au cours de l'étude de 1 an comparant l'administration hebdomadaire du risédronate dosé à 35 mg à l'administration quotidienne du risédronate dosé 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 d'équivalence thérapeutique. Le risédronate 35 mg administré une fois par semaine est aussi sûr et efficace que du risédronate 5 mg administré une fois par jour pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique.

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

#### Données démographiques de l'étude et plan expérimental

**Tableau 9 : Résumé des données démographiques des patientes dans les essais cliniques portant sur le risédronate dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées**

Numéro de l'étude	Plan expérimental	Posologie	Durée	Patientes N = nombre	Âges extrêmes (âge moyen)	Sexe
6	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/ jour	2 ans	383	42-63 (52,7)	Femme ménopausée
7	R, DI, CP, MC, GP	35 mg/semaine Placebo	1 an	280	44-64 (53,6)	Femme ménopause

R : randomisation ; AC : traitement de comparaison actif ; CP : contrôle contre placebo ; DI : double insu; MC : multicentrique; GP : groupe parallèle

Les femmes de l'étude 6 étaient ménopausées depuis 3 ans maximum et toutes les patientes de cette étude ont reçu un supplément calcique de 1 000 mg/jour.

L'étude 7 incluait des femmes ménopausées depuis 0,5 à 5 ans, sans ostéoporose. Toutes les patientes ont reçu un supplément de 1 000 mg de calcium élémentaire et de 400 UI de vitamine D par jour.

## **Résultats des études**

### **Résultats de l'étude 6**

**Tableau 10 : Effet du risédronate 5 mg par jour sur la densité minérale osseuse chez les femmes ménopausées non ostéoporotiques**

Critères d'évaluation primaire		Riséronate 5 mg : Augmentation moyenne de la DMO %	Placebo : Augmentation moyenne de la DMO %	Différence par rapport au placebo %
24 mois	Colonne lombaire	2,0	-2,5	4,5*
	Col du fémur	1,0	-2,3	3,3*
	Trochanter	2,3	-2,0	4,3*

\* contre placebo :  $p < 0,001$

On a observé une augmentation de la DMO dès 3 mois après l'instauration du traitement avec le risédronate. On a observé une prévention de la perte osseuse au niveau de la colonne chez la grande majorité des femmes ayant été traitées par risédronate. Par opposition, la plupart des femmes ayant reçu un placebo ont connu une perte osseuse progressive et conséquente, alors qu'elles avaient reçu un supplément calcique de 1 000 mg/jour. L'efficacité de 5 mg de risédronate par jour a été similaire chez les patientes ayant une DMO initiale basse (plus de 1 ÉT au-dessous de la moyenne préménopausique) et chez celles dont la DMO était plus élevée.

### **Résultats de l'étude 7**

**Tableau 11 : Effet du risédronate 35 mg Une fois par semaine sur la densité minérale osseuse chez les femmes ménopausées non ostéoporotiques**

Critères d'évaluation primaire		Riséronate 35 mg Une fois par semaine : augmentation moyenne de la DMO %	Placebo : augmentation moyenne de la DMO %	Différence par rapport au placebo %
6 mois	Colonne lombaire	1,7	-0,5	2,2*
	Trochanter	1,0	-0,4	1,3*
	Col du fémur	0,4	-1,0	1,4*
12 mois	Colonne lombaire	1,9	-1,1	3,0*
	Trochanter	1,0	-0,7	1,7*
	Col du fémur	0,3	-1,0	1,3**

\*contre placebo:  $p \leq 0,0001$  ; \*\*  $p = 0,0041$

**Histologie et histomorphométrie :** L'évaluation histomorphométrique de 278 échantillons de

biopsies osseuses réalisées chez 204 femmes ménopausées ayant reçu du risédronate à 5 mg ou un placebo, 1 fois par jour, pendant 2 à 3 ans (y compris 74 paires de biopsies, dont 43 provenant de patientes traitées par risédronate) a révélé une régression modérée et attendue du renouvellement osseux chez les femmes traitées par risédronate.

L'examen histologique a montré l'absence, chez les femmes traitées par risédronate, 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 risédronate est de qualité normale.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Risedronate :**

Un vaste dossier préclinique vient étayer la normalité qualitative de l'os formé pendant le traitement par risédronate 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 nui à la structure osseuse, à la minéralisation ni à 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 mcg/kg/jour).

### **Calcium :**

Les études publiées ont démontré que les variations de l'apport alimentaire de calcium altèrent la croissance osseuse et le développement du squelette chez des animaux sains, ainsi que la perte osseuse dans les modèles animaux de déplétion ostrogénique / d'ovariectomie et de vieillissement.

Chez les jeunes rates, la DMO tibiale et le volume osseux trabéculaire étaient directement liés à l'apport alimentaire en calcium. La DMO et le volume osseux plus faibles dans le groupe à apport calcique réduit ont été associés à une plus grande résorption osseuse et une plus faible ostéoformation. Le pic de masse osseuse est resté faible chez les rates adultes (âgées de 8 mois)

ayant reçu une alimentation pauvre en calcium entre les âges de 1 et 3 mois, même si elles ont reçu une alimentation normale ou riche en calcium de l'âge de 3 mois à l'âge de 8 mois.

Chez les rates adultes (5 à 6 mois), une alimentation pauvre en calcium au plus jusqu'à l'âge de 9 mois a entraîné une perte de la DMO et du volume osseux et a potentialisé la perte osseuse et la perte de résistance osseuse induites par l'ovariectomie pour les os longs et les vertèbres. Chez les chiennes, une alimentation pauvre en calcium pendant 18 mois a entraîné une perte de la DMO des os trabéculaires (vertèbres) et corticaux (avant-bras) mais n'a pas potentialisé la perte osseuse induite par l'ovariectomie. La perte osseuse avec un apport alimentaire faible en calcium a été associée dans les deux études à un renouvellement osseux accru, mesuré par une histomorphométrie osseuse ou les marqueurs du renouvellement.

Chez les rates recevant une alimentation riche en calcium de l'âge de 2 mois jusqu'à l'âge de 24 mois, la perte de DMO et de volume osseux liée à l'âge a été réduite. Cet effet a été associé à un renouvellement osseux réduit dans le groupe avec apport élevé en calcium.

## TOXICOLOGIE

### Risedronate :

**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 et le lapin s'établissait à 4 000 mg/kg (10 909 mg/m<sup>2</sup>) et à 1 000 mg/kg (10 870 mg/m<sup>2</sup>), respectivement. Ces valeurs équivalent à 320 et à 620 fois la dose de 30 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>). Il ne s'est produit aucun décès chez le chien à une dose de 100 mg/kg (2 000 mg/m<sup>2</sup>), soit la dose la plus élevée mise à l'épreuve.

**Toxicité à long terme :** Dans le cadre d'une étude de 1 an sur la toxicité, prévoyant l'administration 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 (mg/m<sup>2</sup>).

**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, 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 mg/m<sup>2</sup>). De même, on n'a constaté aucun signe de pouvoir carcinogène chez des souris mâles et femelles auxquelles on a administré, 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 mg/m<sup>2</sup>).

**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 mcg/mL). Toutefois, lorsque le test a été répété à des doses favorisant davantage la survie des cellules (300 mcg/mL), les résultats ont été négatifs.

**Reproduction :** Le risédronate n'a eu aucun effet sur la fertilité (mâle ou femelle) des rats à des doses ayant atteint jusqu'à 16 mg/kg/jour (6,25 fois la dose de 30 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>).

Les études sur la reproduction chez les rats ont révélé une réduction du taux d'implantation à la dose de 7,1 mg/kg/jour et un accroissement du poids corporel des nouveau-nés aux doses de 7,1 et de 16 mg/kg/jour. Chez le rat, les points d'ossification fœtale incomplète (sternèbres) étaient moins nombreux à la dose de 3,2 mg/kg/jour et plus nombreux à la dose de 7,1 mg/kg/jour, et les écarts étaient significatifs sur le plan statistique. Toujours chez le rat, les sternèbres fœtales non ossifiées étaient significativement moins nombreuses aux doses de 3,2 mg/kg/jour et de 7,1 mg/kg/jour. Les doses administrées étaient de 1,25 (3,2 mg/kg) à 6,25 fois (16 mg/kg) plus élevées que la dose de 30 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>. On n'a observé aucun effet significatif pour ce qui est de l'ossification fœtale chez le lapin traité par des doses ayant atteint 10 mg/kg/jour (6 fois la dose de 30 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup>).

Comme c'est le cas avec d'autres bisphosphonates, l'administration de doses aussi peu élevées que 3,2 mg/kg/jour au cours de la période de l'accouplement et de la gestation a entraîné une hypocalcémie périnatale aiguë et une mortalité chez les rates qu'on a laissées mettre bas.

### **Calcium :**

**Toxicité à court terme :** La DL<sub>50</sub> pour le calcium (sous forme de gluconate de calcium) a été de 930 mg de calcium/kg chez les rates.

**Toxicité à long terme :** Les rates recevant dans leur alimentation 5 mg de Ca/g sous forme d'hydrogénophosphate de calcium pendant 20 jours présentaient des reins significativement hypertrophiés.

Un apport calcique élevé peut avoir des effets délétères sur le développement et la croissance ainsi que chez l'animal adulte.

**Pouvoir carcinogène :** Aucune étude de carcinogenèse n'a été identifiée pour le calcium.

**Pouvoir mutagène :** Dans un rapport publié, le carbonate de calcium s'est avéré négatif dans un essai de mutagenèse sur *Salmonella typhimurium* (souches TA97 et TA102).

**Reproduction :** L'usage des combinaisons de sels de calcium est répandu et considérable en pratique clinique depuis de nombreuses années et dans le monde entier. L'expérience clinique remplace généralement toutes les données non cliniques documentées auparavant dans ces

situations.

Dans une étude publiée, des augmentations modérées du calcium alimentaire donné à des rates six semaines avant la gestation et pendant la gestation n'ont pas eu d'effet délétère sur la fertilité, ou sur la poursuite de la gestation. On n'a pas observé non plus de toxicité fœtale ou de tératogénicité.

## RÉFÉRENCES

1. Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA, Hodsmann AB, Kendler DL, Siminoski KG, et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:228-51.
2. Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Safety* 1996 Mar;14(3):158-70.
3. Anon. Risedronate sodium. *Drugs of the Future* 1996;21(7):764-6.
4. 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).
5. Bekker P, Kylstra J, Altman R, Brown J, Johnston C, Lang R, et al. Risedronate reduces pain and disability of Paget's patients. XIIth International Conference on Calcium Regulating Hormones Feb 14-19 1995, Melbourne, Australia. *Bone* 1995;Jan:16(Suppl 1):212S(#508).
6. Bekker P, Licata A, Harris S, Genant H, Charles P, Johnston C. Risedronate dose response in prevention of early postmenopausal bone loss [abstract]. 18th Ann Meet Amer Soc Bone Mineral Res; 1996 Sept 7-11; Seattle (WA): *J Bone Miner Res* 1996 Aug;11(Suppl 1):S346(#M658).
7. 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).
8. Blank MA, Ems BL, Gibson GW, Myers WR, Phipps RJ, Smith PN. In a novel preclinical model, primary amino bisphosphonates show greater potential for gastric effects than a pyridinyl bisphosphonate [abstract]. *Bone* 1995;Dec 17(6):598.
9. Brown JP, Josse RG. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167 (Suppl 10): S1-S34.
10. 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. 18th 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).

11. 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.
12. 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 [abstract]. *Arthritis Rheum* 1999b; 42 Suppl9:S287.
13. 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 [abstract]. *Bone* 1998;23 Suppl 5:S480.
14. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NFA, Gill C, Bax DE, Nagant DE, et al. A double-blind placebo- controlled study to determine the effects of risedronate on bone loss in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis. In: Papapoulos SE, Lips P, Pola HAP, Johnston CC, Delmas PD, editors. *Osteoporosis 1996 - Proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis*. Amsterdam: Elsevier;1996d:391-3.
15. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. The National Academy Press. Washington, D.C. 1997. Consultable à l'adresse : <http://www.nap.edu/books/0309063507/html>
16. 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.
17. Kylstra JW, Bekker PJ, Clements TL, Valentin Oprah A, Axelrod DW, Singer FR. Risedronate in resistant Paget's disease of bone. 11th International Conference on Calcium Regulating Hormones. April 24-29 1992, Florence Italy. *Bone Mineral* 1992; Apr 17(Suppl 1):209(#535).
18. Lanza FL, Schwartz HI, Sahba B, Malaty M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, endoscopic study comparing the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae [abstract]. *J Bone Miner Res* 1999b;14 Suppl 1:S405.
19. McClung MR, Bensen W, Bolognese MA, Bonnick 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).
20. 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).

21. 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. 1989;15(9):389-96.
22. 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.
23. Reginster JY, Lecart MP. Efficacy and safety of drugs for Paget's disease of bone. *Bone* 1995;Nov:17(Suppl 5):485S-8S.
24. 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.
25. Reid D, Cohen S, Pack S, Chines A, Ethgen D. Risedronate is an effective and well-tolerated therapy in both the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis [abstract]. *Bone* 1998a;23 Suppl 5:S402.
26. Reid D, Cohen S, Pack S, Chines A, Ethgen D. Risedronate reduces the incidence of vertebral fractures in patients on chronic corticosteroid therapy [abstract]. *Arthritis Rheum* 1998b;41 Suppl 9:S136.
27. 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.
28. Shadmany SA, Kloos RT. Risedronate in osteoporosis or osteopenia after alendronate intolerance [abstract]. *Proceedings of the 81<sup>st</sup> Annual Meeting of the Endocrine Society, Endo '99;1999 June 12-15;San Diego, California; p 442.*
29. 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.
30. Singer FR, Clements TL. Risedronate in resistant Paget's disease of bone. 14th 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).
31. Monographie du produit: <sup>Pr</sup>ACTONEL PLUS CALCIUM<sup>MD</sup>, Warner Chilcott Canada Co., date de révision : 19 février 2013, Numéro de contrôle : 160238

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### Pr **pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM**

Comprimés de risédronate sodique dosés à 35 mg et comprimés de carbonate de calcium dosés à 1250 mg (Équivalant à 500 mg de calcium élémentaire)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « Monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM. 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 postménopausique

##### Les effets de ce médicament :

pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM est une association de comprimés de pms-RISEDRONATE (risédronate sodique sous forme héli-pentahydraté) et de caplets de carbonate de calcium.

pms-RISEDRONATE est un médicament non hormonal (c'est-à-dire qu'il ne contient pas d'œstrogènes) qui construit et renforce le capital osseux. Chez de nombreuses personnes, pms-RISEDRONATE reconstitue une partie des os qui a déjà été détruite. 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 douleurs dorsales. pms-RISEDRONATE corrige ce déséquilibre en abaissant le taux élevé de perte de la masse osseuse. pms-RISEDRONATE peut donc aider à réduire le risque de fractures de la colonne vertébrale et d'autres fractures.

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

Le carbonate de calcium participe à l'apport de calcium nécessaire à votre organisme pour durcir les os nouvellement formés.

Comme on ne sait pas combien de temps pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM devrait être administré, vous devez discuter régulièrement avec votre médecin pour déterminer s'il est nécessaire, dans votre cas, de maintenir le traitement par pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM.

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

- Si vous avez un taux de calcium faible dans le sang (hypocalcémie).
- Si vous avez des taux de calcium élevés dans le sang (hypercalcémie)
- Si vous êtes allergique à pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM ou à l'un de ses composants (*voir* ci-dessous).

##### L'ingrédient médicamenteux est :

Risédronate sodique, calcium (sous forme de carbonate de calcium).

##### Les ingrédients non médicinaux sont :

pms-RISEDRONATE : amidon prégélifié, citrate d'éthyle, copolymère greffé de polyalcool de vinyle et de polyéthylène glycol, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, fumarate de stéaryle sodique, glycolate d'amidon sodique, maltodextrine, mannitol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, povidone, sucrose et talc.

Calcium : AD&C bleu n°1 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n°5 sur substrat d'aluminium, AD&C jaune n°6 sur substrat d'aluminium, acide stéarique, cellulose microcristalline, cire de carnauba, citrate d'éthyle, crospovidone, dioxyde de titane, huile minérale, hydroxypropylméthylcellulose, maltodextrine, polysorbate 80 et stéarate de magnésium végétal.

##### Les formes posologiques sont :

pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM est un paquet multiple contenant :

- 4 comprimés orange de pms-RISEDRONATE à 35 mg
- 24 caplets pelliculés verts de carbonate de calcium, pour un traitement mensuel (28 jours).

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM si :

- Vous avez eu des troubles ou des maladies des reins, de l'œsophage, de l'estomac ou des intestins.
- Vous êtes enceinte ou vous allaitez.
- Vous n'êtes pas en mesure de respecter la posologie (*voir* UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT)
- Vous présentez l'un des facteurs de risque suivants : cancer, chimiothérapie, radiothérapie de la tête ou du cou, traitement par des corticostéroïdes, problèmes ou infections dentaires. Dans ce cas, un examen dentaire et toute intervention dentaire nécessaire doivent être envisagés avant de commencer le traitement par pms-RISEDRONATE.

Assurez-vous d'informer vos fournisseurs de soins de santé, y compris votre médecin et votre dentiste, de tous les traitements médicamenteux que vous prenez, y compris pms-

RISEDRONATE PLUS CALCIUM.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les suppléments de vitamines et de minéraux ainsi que les antiacides peuvent contenir des substances (par exemple, du calcium, du magnésium, de l'aluminium et du fer) qui risquent d'empêcher votre corps d'absorber la portion pms-RISEDRONATE de pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM. Ces produits doivent être pris à un autre moment de la journée.

La prise de pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM avec d'autres médicaments risque de modifier les effets de pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM ou des autres médicaments. Il est important de dire à votre médecin quel autre médicament vous consommez, même s'il ne vous a pas été prescrit (notamment les compléments vitaminiques et à base de plantes médicinales).

Les produits à base de calcium peuvent interagir avec les médicaments comme la digoxine, certains antibiotiques, les suppléments de fer, la phénytoïne, les hormones thyroïdiennes, les corticoïdes et les diurétiques thiazidiques.

La nourriture consommée avec pms-RISEDRONATE peut empêcher votre corps d'absorber pms-RISEDRONATE. Prenez pms-RISEDRONATE lorsque vous êtes à jeun (*voir* les instructions de la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT).

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose recommandée :

- 1 comprimé de pms-RISEDRONATE à 35 mg (orange) un jour par semaine, par voie orale à jeun et
- 1 caplet de calcium (vert) chaque jour les 6 autres jours de la semaine, à prendre par voie orale avec des aliments.

pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM apporte 500 mg de calcium élémentaire pendant 6 jours par semaine. Il est destiné à augmenter votre apport en calcium pour vous rapprocher de l'apport journalier recommandé de 1 200 à 1 500 mg de calcium élémentaire provenant de l'alimentation et de la supplémentation. La quantité de calcium dans ce produit n'est pas suffisante à elle seule pour couvrir vos besoins journaliers. Demandez à votre médecin si vous recevez suffisamment de calcium par votre alimentation et les compléments. Les autres médicaments contenant aussi du calcium (multivitamines, antiacides) doivent être pris à des moments différents de la journée, avec des aliments. Tous les médicaments contenant du calcium doivent être pris à un autre moment de la journée que votre comprimé de pms-RISEDRONATE.

pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM ne contient pas de vitamine D. Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien de

l'opportunité de prendre un supplément de vitamine D.

### *Comprimés pms-RISEDRONATE (orange)*

Choisir un jour de la semaine pour prendre le comprimé pms-RISEDRONATE orange. Le jour de votre choix, prenez 1 comprimé pms-RISEDRONATE dès le lever avec de l'eau pure, avant de manger ou de boire. Vous ne devez ni manger ni boire quoi que ce soit, sauf de l'eau pure, pendant au moins 30 minutes après avoir pris pms-RISEDRONATE. L'eau pure est autorisée en permanence.

### *Instructions pour toutes les options de dosage*

- Prendre le comprimé avec au moins ½ tasse (120 mL) d'eau pure. Ne pas prendre le comprimé avec du café, du thé, du lait ou du jus de fruits, ce qui pourrait empêcher l'absorption de pms-RISEDRONATE dans votre corps.
- Avaler le comprimé tout entier – ne pas mâcher ou attendre la dissolution du comprimé dans la bouche.
- Ne pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après l'absorption de la dose. Vous pouvez vous asseoir, ou être debout et effectuer des activités normales telles que lire la presse, vous promener, etc.

### *Caplets de calcium (verts)*

- Prendre 1 caplet vert chacun des 6 autres jours de la semaine lorsque vous ne prenez pas les comprimés orange de pms-RISEDRONATE. Les caplets de calcium doivent être pris avec les aliments.

Ces recommandations aident pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM à agir correctement et préviennent des irritations possibles de l'œsophage (tube qui relie la bouche à l'estomac).

Votre médecin peut vous recommander de prendre pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM pendant des années ou probablement le reste de votre vie pour continuer à prévenir l'érosion osseuse et protéger vos os contre les fractures. Vous devriez consommer pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM tant que votre médecin vous le recommande.

### Dose oubliée :

**Comprimé pms-RISEDRONATE (orange) :** Si vous oubliez de prendre votre dose le jour prévu, prendre seulement 1 comprimé le jour où vous vous êtes aperçu de votre oubli. Ne pas prendre de caplet de calcium ce jour-là. Reprendre ensuite la posologie en prenant 1 comprimé le jour choisi de la semaine, ne pas prendre 2 comprimés le même jour. Prendre simplement 1 comprimé comme vous auriez normalement dû le faire et reprendre votre traitement hebdomadaire.

**Caplets de calcium (verts) :** Si vous oubliez de prendre votre dose, continuez simplement à prendre 1 caplet le jour suivant. Ne doublez pas la dose suivante (ne prenez pas plus d'1 caplet par jour). Si le jour où vous vous en souvenez est le jour habituel de prise de pms-RISEDRONATE, ne prenez pas le caplet de

calcium oublié.

Mettre au rebut tout caplet de calcium inutilisé à la fin de la semaine.

**Surdose :**

Si vous avez pris trop de comprimés pms-RISEDRONATE orange à la fois, buvez un verre rempli de lait et contactez votre médecin ou un centre antipoison immédiatement. Ne provoquez pas de vomissements. Si vous avez pris un grand nombre de caplets verts de calcium, arrêtez le traitement et demandez l’avis d’un médecin.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec votre médecin, l’urgence d’un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l’absence de symptômes.

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

Les médicaments tels que pms-RISEDRONATE peuvent causer des problèmes d’estomac et d’œsophage (tube qui relie la bouche à l’estomac), tels que des troubles de la déglutition, aigreurs, douleurs thoraciques et ulcères. Si vous constatez ces symptômes, arrêtez le traitement par pms-RISEDRONATE et contactez immédiatement votre médecin. Veillez à suivre la posologie qui vous a été prescrite pour pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM.

Dans les essais cliniques portant sur le traitement de l’ostéoporose avec risédronate, les effets secondaires les plus communément constatés ont été les douleurs abdominales, les brûlures d’estomac et les nausées.

pms-RISEDRONATE peut causer des douleurs (rarement graves) au niveau des os, des articulations ou des muscles. La douleur peut se manifester instantanément ou plusieurs mois après le début du traitement avec pms-RISEDRONATE.

Les effets indésirables les plus communément constatés avec risédronate étaient généralement modérés et la plupart des personnes n’ont pas dû arrêter le traitement.

Le carbonate de calcium peut entraîner constipation, flatulences, nausées, douleurs abdominales et ballonnements.

De très rares patients ont signalé des lésions des mâchoires ne cicatrisant pas lors de traitements par le risédronate ou d’autres médicaments de cette classe. Consultez votre médecin si vous ressentez des douleurs persistantes dans la bouche, les dents ou les mâchoires, ou si vos gencives ou votre bouche cicatrise mal.

De très rares patients ont signalés 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 INDÉSIRABLE IMPORTANTS : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et cherchez immédiatement une assistance médicale d’urgence
	Uniquement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquent (plus de 1 cas sur 100)</b>			
Douleurs osseuses, articulaires et 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>Rares (moins de 1 cas sur 1 000)</b>			
Douleur à la langue		√	
<b>Très rares (moins de 1 cas sur 10 000)</b>			
Réactions allergiques de type : urticaire ; éruptions cutanées (avec ou sans vésicules) ; boursouffure du visage, des lèvres, de la langue, ou de la gorge ; difficultés ou douleurs d’ingurgitation ; difficultés respiratoires			√
Problèmes de mâchoire associés à une guérison retardée et à une infection, souvent consécutifs à une extraction dentaire.		√	
Douleur nouvelle ou inhabituelle à la hanche, à l’aîne ou à la cuisse		√	
Symptômes d’un faible taux de calcium sanguin, tels qu’un engourdissement, des picotements et des spasmes musculaires		√	

*Cette liste d’effets secondaires n’est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien*

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

- Garder pms-RISEDRONATE PLUS CALCIUM et tout autre médicament hors de la portée des enfants.
- Conserver les comprimés et les caplets dans leur emballage d’origine et les conserver à une température ambiante entre 15 °C et 30 °C.

- Ne pas conserver de médicaments dont la date est dépassée ou dont vous n'avez plus l'utilité.

### DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

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

- En ligne [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345 ;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au: Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

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

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Pharmascience inc., au 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par  
**Pharmascience inc.**  
Montréal Québec  
H4P 2T4

Dernière révision : 8 juin 2016