

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMYLAN-RISEDRONATE

Comprimés de risédronate sodique, USP

35 mg et 150 mg de risédronate sodique (sous forme hémi-pentahydratée)

Bisphosphonates

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Toronto, ON
M8Z 2S6

Date de préparation :
Le 14 juillet 2016

Numéro de contrôle : 194897

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	24
ESSAIS CLINIQUES.....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	39
TOXICOLOGIE.....	40
RÉFÉRENCES	43
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	46
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	50

Pr **MYLAN-RISEDRONATE**

Comprimés de risédronate sodique, USP

35 mg et 150 mg de risédronate sodique (sous forme hémi-pentahydratée)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Tous ingrédients non médicinaux
orale	Comprimés de 35 mg et de 150 mg	<u>35 mg</u> dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline. Enrobage : hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polydextrose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane, triacétine. <u>150 mg</u> dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline. Enrobage : bleu n° 2/laque d'aluminium carmin d'indigo, jaune n° 6/laque d'aluminium jaune orangé S, hypromellose, polydextrose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Mylan-Risedronate (risédronate sodique sous forme hémi-pentahydratée) est indiqué pour :

- la prévention et le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées
- le traitement de l'ostéoporose chez les hommes, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse

Ostéoporose postménopausique : Dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées et exposées à un risque de fracture, le risédronate sodique prévient les fractures ostéoporotiques vertébrales et non vertébrales (de fragilisation) et accroît la densité minérale osseuse (DMO) à tous les points du squelette mesurés d'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 écarts-types [É.-T.] en dessous de la moyenne préménopausique).

Pour la prévention de l'ostéoporose chez les patientes postménopausées à risque de souffrir d'ostéoporose, Mylan-Risedronate maintient ou accroît la DMO aux sièges d'importance clinique dans l'ostéoporose.

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

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

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

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

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

CONTRE-INDICATIONS

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Il est important pour tous les patients de prendre suffisamment de calcium et de vitamine D.

Mylan-Risedronate doivent être pris à jeun, au moins 30 minutes avant d'ingérer le premier aliment de la journée. Des directives posologiques complètes (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) sont données plus loin pour assurer la posologie appropriée pour chaque traitement par Mylan-Risedronate.

Gastro-intestinal

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

Musculosquelettique

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

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

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

Fractures fémorales sous-trochantériennes et diaphysaires atypiques

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

Les fractures fémorales atypiques surviennent le plus souvent après un léger traumatisme ou en l'absence de traumatisme dans la région atteinte. Elles peuvent se produire de façon bilatérale. De nombreux patients signalent des douleurs prodromiques dans la région atteinte, qui se manifestent habituellement sous forme d'une douleur sourde et permanente au niveau de la cuisse quelques semaines ou quelques mois avant la fracture complète. Il a également été signalé que ces fractures guérissaient mal.

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

Douleur Musculosquelettique : La surveillance postcommercialisation indique que des douleurs osseuses, articulaires 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 de un jour à plusieurs mois après le début de la prise du médicament. Chez la plupart des patients, les symptômes ont cessé après l'arrêt du médicament. Chez un sous-groupe de patients, les symptômes sont réapparus lorsqu'on a recommencé la prise du même médicament ou d'un autre bisphosphonate. Envisagez l'arrêt du traitement si des symptômes graves surviennent.

Ophtalmologique

Des troubles oculaires, incluant une conjonctivite, une uvéite, une épisclérite, une iritis et une sclérite, ont été signalés lors du traitement par les comprimés de risédronate sodique. Les patients présentant d'autres troubles oculaires qu'une conjonctivite non compliquée doivent être référés à un ophtalmologiste en vue d'une évaluation. Si l'on observe des symptômes inflammatoires oculaires, l'arrêt du traitement pourrait être nécessaire.

Rénal

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

Populations particulières

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

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

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

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

Surveillance et analyses de laboratoire

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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

Les douleurs musculosquelettiques, bien que rarement graves, ont constitué un effet indésirable fréquemment signalé chez les patients ayant reçu du risédronate sodique, quelle que soit l'indication.

Lors d'études portant sur le traitement de l'ostéoporose par le risédronate sodique, les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient les douleurs abdominales, la dyspepsie et

les nausées. De plus, la diarrhée était l'effet indésirable le plus fréquemment signalé avec la dose mensuelle la plus élevée de risédronate sodique en comprimés.

Effets indésirables du médicament survenus au cours des essais cliniques

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

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

Dans le tableau 1, on énumère les événements indésirables considérés comme possiblement ou probablement liés à la prise du médicament chez ≥ 1 % des patientes traitées par le risédronate sodique 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 du risédronate sodique 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 patientes traitées par le risédronate sodique à raison de 5 mg par jour lors des essais de phase III sur l'ostéoporose postménopausique		
Événement indésirable	Comprimés de risédronate sodique à 5 mg N = 1742 (%)	Placebo N = 1744 (%)
Ensemble de l'organisme		
Douleurs abdominales	4,1	3,3
Céphalées	2,5	2,3
Asthénie	1,0	0,7
Appareil digestif		
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
Peau et annexes		
Éruption cutanée	1,4	0,9
Prurit	1,0	0,5
* Considéré par les chercheurs de l'étude clinique comme étant possiblement ou probablement lié.		

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

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

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

Posologie mensuelle : (Deux jours consécutifs par mois) – Dans une étude multicentrique à double insu d'un an sur le traitement de l'ostéoporose menée auprès de femmes postménopausiques dans le but de comparer les comprimés de risédronate sodique à 75 mg, administrés deux jours consécutifs par mois, aux comprimés de risédronate sodique à 5 mg, administrés quotidiennement, l'ensemble des profils d'innocuité des deux régimes posologiques s'est révélé être semblable. La proportion de patientes qui ont présenté des effets indésirables du système gastro-intestinal supérieur et la séquence de ces événements s'est révélée semblable tant dans les groupes traités par les comprimés de risédronate sodique à 75 mg, administrés deux jours consécutifs par mois, que dans ceux recevant quotidiennement les comprimés de risédronate sodique à 5 mg. En plus des effets indésirables, on a rapporté les effets indésirables suivants chez ≥ 1 % des patientes et chez plus de patientes traitées par les comprimés de risédronate sodique à 75 mg que chez ceux traités quotidiennement par les comprimés de risédronate sodique à 5 mg : arthralgie

(comprimés de risédronate sodique à 75 mg, 1,5 %; comprimés de risédronate sodique à 5 mg, 1,0 %), vomissements (comprimés de risédronate sodique à 75 mg, 1,1 %; comprimés de risédronate sodique à 5 mg, 1,0 %) et gastrite érosive (comprimés de risédronate sodique à 75 mg, 1,0 %; comprimés de risédronate sodique à 5 mg, 0,3 %).

On a signalé des symptômes correspondant aux réactions de phase aiguë. D'après les signalements relatifs à l'un ou l'autre des 33 symptômes ressemblant aux réactions de phase aiguë (sans égard au lien de causalité) survenus au cours des 5 premiers jours suivant l'administration de la première dose, l'incidence totale de réactions de phase aiguë affectait 7,6 % des patientes traitées par les comprimés de risédronate sodique à 75 mg, administrés deux jours consécutifs par mois et 3,6 % des patientes recevant quotidiennement les comprimés de risédronate sodique à 5 mg. Une fièvre ou une affection ressemblant à la grippe (sans égard au lien de causalité) se manifestant au cours des 5 jours suivant l'administration de la première dose ont été rapportées par 0,6 % des patientes du groupe recevant les comprimés de risédronate sodique à 75 mg deux jours consécutifs par mois et par 0,0 % du groupe traité quotidiennement par les comprimés de risédronate sodique à 5 mg.

(Une fois par mois) - Dans une étude multicentrique à double insu d'un an sur le traitement de l'ostéoporose menée auprès de femmes postménopausiques dans le but de comparer les comprimés de risédronate sodique à 150 mg, une fois par mois, aux comprimés de risédronate sodique à 5 mg, une fois par jour, l'ensemble des profils d'innocuité des deux régimes posologiques s'est révélé être semblable. La proportion de patientes qui ont présenté des effets indésirables du système gastro-intestinal supérieur et la séquence de ces événements s'est révélée semblable tant dans les groupes traités par les comprimés de risédronate sodique à 150 mg, administrés une fois par mois que par ceux recevant quotidiennement les comprimés de risédronate sodique à 5 mg. En plus des effets indésirables précités signalés lors d'essais cliniques sur le traitement de l'ostéoporose par les comprimés de risédronate sodique, on a rapporté les effets indésirables suivants chez ≥ 1 % des patientes et chez plus de patientes traitées par les comprimés de risédronate sodique à 150 mg que chez ceux traités quotidiennement par les comprimés de risédronate sodique à 5 mg : diarrhée (comprimés de risédronate sodique à 150 mg, 3,1 %; comprimés de risédronate sodique à 5 mg, 0,5 %), vomissements (comprimés de risédronate sodique à 150 mg, 1,5 %; comprimés de risédronate sodique à 5 mg, 0,6 %), arthralgie (comprimés de risédronate sodique à 150 mg, 1,5 %; comprimés de risédronate sodique à 5 mg, 0,9 %) et myalgie (comprimés de risédronate sodique à 150 mg, 1,1 %; comprimés de risédronate sodique à 5 mg, 0,3 %).

On a signalé des symptômes correspondant aux réactions de phase aiguë. D'après les signalements relatifs à l'un ou l'autre des 33 symptômes ressemblant aux réactions de phase aiguë (sans égard au lien de causalité) survenant au cours des 3 premiers jours suivant l'administration de la première dose et durant moins de 7 jours, l'incidence totale de réactions de phase aiguë affectait 5,2 % des patientes du groupe traité par les comprimés de risédronate sodique à 150 mg, une fois par mois, et 1,1 % des patientes recevant quotidiennement les comprimés de risédronate sodique à 5 mg. Une fièvre ou une affection ressemblant à la grippe (sans égard au lien de causalité) se manifestant dans les 3 jours suivant l'administration de la

première dose et durant moins de 7 jours, ont été rapportées par 1,4 % des patientes du groupe recevant les comprimés de risédronate sodique à 150 mg deux jours consécutifs par mois et par 0,2 % du groupe traité quotidiennement par les comprimés de risédronate sodique à 5 mg.

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

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

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

Résultats endoscopiques : Les études cliniques sur le risédronate sodique 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. 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 du risédronate sodique. On a encouragé les chercheurs à procéder à une endoscopie chez tout patient se plaignant de symptômes gastro-intestinaux d'intensité modérée à élevée tout en maintenant l'insu. Ces endoscopies ont été effectuées chez un nombre égal de patients provenant des groupes traités et des groupes placebo (risédronate sodique : 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 sodique : 21 %; placebo : 20 %). En règle générale, les résultats endoscopiques positifs étaient eux aussi comparables parmi les différents groupes de traitement. On a signalé un nombre plus élevé de duodénites légères chez les patients traités par le risédronate sodique; 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 sodique : 39 %; placebo : 51 %).

Aux évaluations effectuées au terme de 1 an de traitement dans les études ayant comparé du risédronate sodique à 35 mg 1fois par semaine à l'administration quotidienne de risédronate sodique à 5 mg par jour dans la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique, les endoscopies n'ont pas mis en lumière 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. Ces endoscopies ont été réalisées uniquement auprès des patientes consentantes qui se plaignaient de troubles gastro-intestinaux modérés à graves.

Dans deux études d'un an portant sur le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausiques et comparant respectivement les comprimés de risédronate sodique à 75 mg pris deux jours consécutifs par mois et les comprimés de risédronate sodique à 150 mg une fois par mois par rapport aux comprimés de risédronate sodique à 5 mg, administrés quotidiennement, un pourcentage semblable de patientes pour chacun des régimes intermittents ont présenté au moins une observation endoscopique anormale par comparaison au régime quotidien (comprimés de risédronate sodique à 75 mg, 3,2 %; comprimés de risédronate sodique à 5 mg, 3,1 % et comprimés de risédronate sodique à 150 mg, 3,4 %; comprimés de risédronate sodique à 5 mg, 4,2 %).

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

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez ≤ 1 % des patients ayant reçu du risédronate sodique quelle que soit l'indication :

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

Résultats hématologiques et biologiques anormaux

De faibles diminutions asymptomatiques des concentrations sériques de calcium et de phosphore ont été observées chez certains patients (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique).

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

Effets indésirables du médicament survenus lors de la surveillance postcommercialisation

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

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

Ophtalmologique : Conjonctivite, d'épisclérite, d'iritis, de sclérite et d'uvéite ont été signalés (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Aucune étude portant expressément sur les interactions médicamenteuses avec les comprimés pelliculés de risédronate sodique n'a été effectuée. Les études expérimentales chez l'animal ont démontré que le risédronate était très concentré dans l'os et qu'il n'était retenu qu'en quantité minimale dans les tissus mous. On n'a détecté de métabolite ni dans l'organisme en général, ni dans l'os. La liaison du risédronate aux protéines plasmatiques chez l'humain est faible (24 %), de sorte que le potentiel d'interaction avec d'autres médicaments qui se lient aux protéines est minime. Dans une autre étude chez l'animal, on n'a noté aucun signe d'induction enzymatique hépatique microsomale. En somme, le risédronate sodique ne subit aucun métabolisme général, n'induit pas les enzymes du cytochrome P₄₅₀ et affiche un faible taux de liaison protéique. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce que le risédronate sodique interagisse avec d'autres médicaments par un déplacement de la liaison protéique, une induction enzymatique ou une altération du métabolisme d'autres agents.

Interactions médicament-médicament

Les sujets des essais cliniques ont été exposés à une vaste gamme de médicaments concomitants d'emploi courant (y compris des AINS, des antagonistes des récepteurs H₂, des inhibiteurs de la pompe à protons, des antiacides, des antagonistes du calcium, des bêtabloquants, des diurétiques thiazidiques, des glucocorticoïdes, des anticoagulants, des anticonvulsivants et des glucosides cardiotoniques). Bien qu'aucun signe manifeste d'interaction cliniquement significative n'ait été relevé dans le cadre des études cliniques, ces données ne permettent pas d'écarter le risque de telles interactions.

Les médicaments mentionnés dans le tableau 2 proviennent de rapports de cas d'interaction médicamenteuse ou encore d'interactions prévisibles en raison de l'ampleur attendue et de la gravité de l'interaction (c'est-à-dire celles qui sont établies comme étant contre-indiquées).

Tableau 2			
Interactions médicamenteuses avérées ou prévisibles avec le risédronate sodique			
	Référence	Effet	Commentaire clinique
Antiacides et suppléments contenant des cations polyvalents (comme le calcium, le magnésium, l'aluminium et le fer)	EC/T	Interférence avec l'absorption des comprimés de risédronate sodique.	Ces médicaments doivent donc être administrés à un autre moment de la journée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Hormonothérapie substitutive	EC	Pas d'effet clinique significatif.	Si approprié, les comprimés de risédronate sodique peuvent être utilisés en même temps qu'une hormonothérapie (voir ESSAIS CLINIQUES, Étude 10).
Antagonistes des récepteurs H ₂ (anti-H ₂) et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	EC	Parmi les utilisateurs d'anti-H ₂ et d'IPP, l'incidence des événements indésirables des voies digestives supérieures a été comparable entre les patients traités par les comprimés de risédronate sodique et ceux qui ont reçu un placebo.	Au sein du groupe de plus de 5 700 patients ayant pris part aux études de phase III sur l'emploi des comprimés de risédronate sodique à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 21 % utilisaient des anti-H ₂ et/ou des IPP.
		L'incidence des effets indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable chez les utilisateurs d'anti-H ₂ 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 de comprimés de risédronate sodique chez des femmes postménopausées souffrant d'ostéoporose, au moins 9 % des participantes faisaient usage d'anti-H ₂ 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.

Inhibiteurs de l'angiogénèse	T	Ostéonécrose de la mâchoire	L'administration concomitante de risédronate sodique et d'un inhibiteur de l'angiogénèse peut augmenter le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. La prudence est donc de mise. Les patients qui prennent un inhibiteur de l'angiogénèse doivent subir un examen dentaire avant de commencer un traitement par Mylan-Risedronate (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
EC : Essai clinique; T : Théorique			

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

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

Dans 2 études 1 an comparant les comprimés de risédronate sodique à 75 mg, administrés deux jours consécutifs par mois, ou les comprimés de risédronate sodique à 150 mg, administrés une fois par mois, aux comprimés de risédronate sodique à 5 mg, administrés quotidiennement, à des femmes postménopausiques, 55 % (75 mg) et 46 % (150 mg) des patientes ont signalé l'emploi d'AAS et/ou AINS. Parmi ces utilisatrices d'AAS ou d'AINS, l'incidence d'effets indésirables du système gastro-intestinal supérieur était semblable dans les groupes traités mensuellement par les comprimés de risédronate sodique lorsque comparée respectivement aux groupes traités quotidiennement.

Interactions médicament-aliment

Les avantages cliniques peuvent être compromis si les comprimés de risédronate sodique ne sont pas pris à jeun. Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour obtenir des renseignements concernant la posologie du médicament.

Interactions médicament-herbe médicinale

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

Effets du médicament avec les produits de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Comprimés de risédronate sodique

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

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

Traitement de l'ostéoporose postménopausique : Les schémas posologiques recommandés sont une dose hebdomadaire (comprimé à 35 mg à prendre une fois par semaine) ou mensuelle (comprimé à 150 mg à prendre une fois par mois à la même date), par voie orale.

Prévention de l'ostéoporose postménopausique : Le schéma posologique recommandé est de une dose hebdomadaire (comprimés à 35 mg à prendre une fois par semaine), par voie orale.

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

Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 30 mL/min, ni chez les personnes âgées. L'emploi du risédronate sodique n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min).

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

Dose oubliée

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

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

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

SURDOSAGE

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

Du lait ou des antiacides contenant du calcium, du magnésium et de l'aluminium peuvent être ingérés pour lier les comprimés pelliculés de risédronate sodique et 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.

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux présumé, contactez le centre antipoison de votre région immédiatement, même en l'absence de symptômes.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le risédronate sodique, un pyridinyl-bisphosphonate sous forme hémi-pentahydratée avec une petite quantité de monohydrate, inhibe la résorption ostéoclastique des os et module le métabolisme osseux. Le risédronate a une haute affinité avec les cristaux d'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 des signes de résorption active réduite (p. ex., absence de bordure plissée). L'hystomorphométrie chez les rats, les chiens, les pourceaux miniatures et les humains a montré que le traitement au risédronate réduisait le renouvellement osseux (c.-à-d. la fréquence d'activation, soit la fréquence à laquelle les foyers de remodelage osseux sont activés) et la résorption osseuse aux foyers de remodelage.

Pharmacodynamique

Traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées :

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

Chez l'humain en bonne santé, la formation et la résorption osseuses sont étroitement liées; le vieil os est résorbé et remplacé par de l'os nouvellement formé. Dans le cas de l'ostéoporose postménopausique, la résorption osseuse l'emporte sur l'ostéoformation, ce qui entraîne une perte osseuse et un risque accru de fracture osseuse. Après la ménopause, le risque de fracture de la colonne vertébrale et de la hanche augmente de façon très marquée; environ 40 % des femmes âgées de 50 ans subiront, avant leur décès, une fracture de la colonne vertébrale, de la hanche ou du poignet attribuable à l'ostéoporose. Le risque de fracture est 5 fois plus élevé chez un sujet ayant déjà subi une fracture ostéoporotique que chez celui qui n'a jamais subi de fracture. Un homme sur cinq de plus de 50 ans subira une fracture ostéoporotique, le plus souvent au niveau de la colonne vertébrale, de la hanche ou du poignet.

Le traitement par le risédronate sodique diminue le taux élevé de renouvellement osseux et corrige le déséquilibre entre la résorption osseuse et l'ostéoformation, typique de l'ostéoporose postménopausique. Dans les essais cliniques, l'administration de comprimés de

risédronate sodique à des femmes postménopausées s'est traduite, à des doses quotidiennes de 2,5 mg seulement, s'est traduite 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'ostéof ormation. À 5 mg par jour, la régression des marqueurs de la résorption s'est manifestée dans un délai de 14 jours de traitement. Les variations des marqueurs de l'ostéof ormation 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'ostéof ormation dans un délai de 3 mois de traitement. Les marqueurs du renouvellement osseux ont atteint un nadir se situant environ 40 % en dessous des valeurs de départ au sixième mois du traitement et sont demeurés stables pendant un traitement ininterrompu d'une durée allant jusqu'à 3 ans.

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

Dans le cadre d'études portant sur les posologies hebdomadaires et mensuelles des comprimés de risédronate sodique pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique, on a observé des diminutions constantes des marqueurs de la résorption osseuse (50-60 %) et de la formation osseuse (30-40 %) au 12^e mois.

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 les comprimés de risédronate sodique à raison de 5 mg par jour dans le cadre d'essais sur l'ostéoporose postménopausique. Aucune autre diminution du calcium ni du phosphate sériques, ni augmentation de la PTH, n'ont été observées chez des femmes postménopausées traitées pendant une période allant jusqu'à 3 ans.

Lors d'un essai de 1 an sur le traitement de l'ostéoporose chez des femmes postménopausées ayant permis de comparer l'administration des comprimés de risédronate sodique à 35 mg 1fois par semaine ou des comprimés de risédronate sodique à 150 mg 1fois par mois aux comprimés de risédronate sodique à 5 mg par jour, les variations moyennes du calcium, du phosphate et de la PTH sériques par rapport aux valeurs de départ ont été similaires pour chacun des schémas posologiques. Au cours de l'étude d'un an comparant les comprimés de risédronate sodique à 75 mg, 2jours consécutifs par mois, aux comprimés de risédronate sodique 5 mg, une fois par jour, les changements moyens en pourcentage par rapport à la valeur initiale étaient, respectivement, de 0,8 % et 0,2 % pour le calcium sérique, de -1,1% et -1,9 % pour le phosphate et de-11,7 % and -3,0 % pour le PTH.

En accord avec les effets du risédronate sodique sur les marqueurs biochimiques du renouvellement osseux, des doses orales quotidiennes de seulement 2,5 mg ont produit des augmentations significatives et liées à la dose de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire (risédronate sodique à 2,5 mg : de 3 à 3,7 %; risédronate sodique à 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 (2,5mg : de 0,7 à 0,9%; 5mg : de 1,5 à 2 %). Lors de 3essais de 1 an sur l'administration hebdomadaire et mensuelle du risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes postménopausées comparant les comprimés de risédronate sodique à 35 mg 1fois par semaine, les comprimés de risédronate sodique à 75 mg 2jours consécutifs par mois, et les comprimés de risédronate sodique à 150 mg 1fois par mois, respectivement, aux comprimés de risédronate sodique à 5 mg par jour, les variations moyennes par rapport aux valeurs de départ au chapitre de la DMO de la colonne lombaire, de tout le fémur proximal, du col fémoral et du grand trochanter se sont révélées similaires pour tous les schémas posologiques intermittents par comparaison au schéma posologique quotidien (voir ESSAIS CLINIQUES, Traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées).

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

Pharmacocinétique

Tableau 3						
Résumé des paramètres pharmacocinétiques du risédronate sodique						
	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	t_{1/2}, z (h)	ASC_{0-∞} (ng*h/mL)	Clairance (L/h/kg)	Vz (L/kg)
Comprimé de 5 mg; dose unique	0.85	0.93 ^a	206.1	3.45	19.94	5542
Comprimé de 30 mg; dose unique	4.2	0.87 ^a	226.1	17.1	23.60	7542
Comprimé de 35 mg; dose multiple ^b , état d'équilibre	10.6	0.49	nd	53.3	12.9	nd
Comprimé de 75 mg; dose multiple ^c , état d'équilibre	19.3 ^d	0.66 ^a	299.7 ^d	180.7 ^d	14.8 ^a	nd

Comprimé de 150 mg; dose unique	74.8 ^d	0.66 ^d	349.6 ^d	332.4 ^d	6.94 ^d	3118 ^d
^a : moyenne arithmétique. ^b : administré une fois par semaine. ^c : administré deux jours consécutifs par mois (dose mensuelle totale à 150 mg); ^d : moyenne géométrique. t _{1/2} , z: est la demi-vie de la phase exponentielle terminale. Vz est le volume final de distribution non corrigé pour la biodisponibilité. n d non déterminé.						

Absorption : À la suite de l'administration d'une dose orale du comprimé pelliculé, l'absorption, qui intéresse l'ensemble des voies digestives supérieures, est relativement rapide (t_{max} ~1 heure). L'absorption n'est pas liée à la dose jusqu'à concurrence de 75 mg 2 jours consécutifs par mois; l'exposition systémique augmente de manière non proportionnelle à 150 mg (environ 2 fois supérieure à l'augmentation proportionnelle escomptée d'après la dose). Un état d'équilibre sérique est observé dans un délai de 57 jours d'administration quotidienne. La biodisponibilité orale moyenne du comprimé pelliculé de 30 mg se situe à 0,63 % et est bioéquivalente à celle d'une solution. Lorsque le produit est administré 30 minutes avant le petit-déjeuner, l'étendue de l'absorption est réduite de 55 % comparativement à l'administration à jeun (c.-à-d. aucun aliment ni boisson 10 heures avant l'administration ou 4 heures après celle-ci). L'administration 1 heure avant le 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 C¹⁴ indiquent qu'environ 60 % de la dose sont distribués dans l'os. Le reste de la dose est excrété dans l'urine. Après l'administration de doses orales répétées à des rats, le captage du risédronate dans les tissus mous a été jugé minime (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.

Populations particulières et états pathologiques

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

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

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

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

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

Insuffisance rénale : Le risédronate est excrété intact principalement par les reins. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine > 30 ml/min). On estime que l'exposition au risédronate augmente de 44 % chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 20 ml/min. L'emploi du risédronate sodique 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 dans des contenants hermétiquement fermés à température ambiante (entre 15 et 30°C).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Ingrédients actifs :

35 mg

Chaque comprimé pelliculé Mylan-Risedronate (comprimé de risédronate sodique) pour administration orale renferme l'équivalent de 35 mg de risédronate sodique anhydre sous la forme hémi-pentahydratée avec une petite quantité sous forme monohydratée.

150 mg

Chaque comprimé pelliculé Mylan-Risedronate (comprimé de risédronate sodique) pour administration orale renferme l'équivalent de 150 mg de risédronate sodique anhydre sous la forme hémi-pentahydratée avec une petite quantité sous forme monohydratée.

Ingrédients non médicinaux :

35 mg : Dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, stéarate de magnésium, mannitol, et cellulose microcristalline.

Enrobage : hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polydextrose, polyéthylèneglycol, dioxyde de titane et triacétine.

150 mg : Dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, stéarate de magnésium, mannitol, et cellulose microcristalline.

Enrobage : bleu n° 2/laque d'aluminium carmin d'indigo, jaune n° 6/laque d'aluminium jaune orangé S, hypromellose, polydextrose, polyéthylèneglycol et dioxyde de titane.

Description

35 mg : Un comprimé biconvexe, ovale, pelliculé, orange pâle, portant l'inscription gravée « R35 » sur une face et aucune inscription sur l'autre face.

150 mg : Un comprimé biconvexe, ovale, pelliculé, bleu, portant l'inscription gravée « RR2 » sur une face et « M » sur l'autre face.

Conditionnement

35 mg : Flacons de 30 comprimés et plaquettes alvéolées de 4 comprimés.

150 mg : Flacons de 30 comprimés et plaquettes alvéolées de 1 comprimé.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

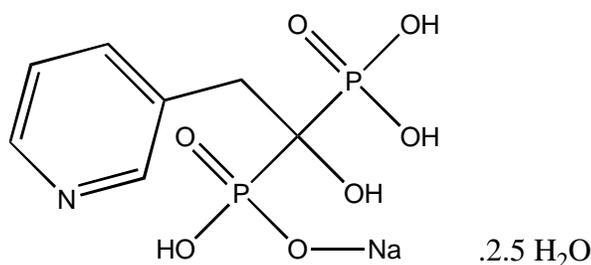
Substance pharmaceutique

Nom propre : Risédronate sodique sous forme hémi-pentahydratée

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

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

Formule développée :



Masse moléculaire :
Forme anhydre : 305,10
Forme hémi-pentahydratée : 350,13

Solubilité :

Solvant	Solubilité (mg/mL)
Méthanol	pratiquement insoluble
Éthanol	pratiquement insoluble
Acétate d'éthyle	pratiquement insoluble
Eau	55,0 mg/mL
DMF	pratiquement insoluble
DMSO	pratiquement insoluble
Chloroforme	pratiquement insoluble
Acétone	pratiquement insoluble
MDC	pratiquement insoluble

Profil quantitatif de solubilité aqueuse selon le pH à $25^{\circ}C \pm 2^{\circ}C$:

pH de la substance tampon	Solubilité (mg/mL)
1,2	pratiquement insoluble
6,0	3,0 mg/mL
8,0	6,0 mg/mL

Profil quantitatif de solubilité aqueuse selon le pH à 37°C:

Solvant	Solubilité (mg/mL)
pH 1,1 (0,1 N acide chlorhydrique)	53,0
pH 4,5 (Tampon d'acétate USP)	61,3
pH 6,8 (Tampon de phosphate USP)	60,2
Eau	62,9

pH d'une solution : Le pH d'une solution aqueuse de risédronate sodique à 1,0 % est de 4,14.

pKa : 6,7

Description : Le risédronate sodique est une fine poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé.

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Comprimés à 35 mg

On a mené une étude de bioéquivalence à dose unique auprès de 117 volontaires des deux sexes (ne pouvant pas procréer) pour comparer les comprimés de risédronate sodique (35 mg; Mylan Pharmaceuticals ULC) au produit de référence canadien, les comprimés Actonel® (35 mg; Procter & Gamble). Un résumé des données de biodisponibilité comparative est présenté ci-dessous.

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Risédronate (1 x 35 mg) À partir de données mesurées non-corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng*hr/mL)	68,15 79,11 (56,92)	73,18 88,32 (65,50)	93 %	86 % – 101 %
ASC _I (ng*hr/mL)	72,57 84,02 (57,31)	77,81 94,08 (65,60)	93 %	86 % – 102 %
C _{max} (ng/mL)	18,94 22,45 (61,72)	20,25 25,49 (73,78)	94 %	85 % – 103 %
KEL [§] (hr ⁻¹)	0,0972 (70,81)	0,0977 (80,51)		
T _{1/2} [§] (h)	9,303 (37,91)	9,576 (37,54)		
T _{max} [§] (h)	1,141 (56,40)	1,267 (68,48)		

*comprimés de risédronate sodique à 35 mg, Mylan Pharmaceuticals ULC

†comprimés Actonel® 35 mg, Sanofi-Aventis Canada Inc.

§expression de la moyenne arithmétique (CV %)

Comprimés à 150 mg

Une étude pivot de type croisé avec permutation, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été menée en double insu auprès de 51 volontaires des deux sexes en bonne santé (ne pouvant pas procréer) et à jeun dans le but de comparer la bioéquivalence d'un comprimé Mylan-Risedronate (comprimés de risédronate sodique, USP) (Mylan Pharmaceuticals ULC) à 150 mg avec celle d'un comprimé PrActonel® (comprimés de risédronate sodique) (Warner Chilcott Canada Co.).

Les données sur la biodisponibilité mesurées sont résumées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Acide risédronique (1 x 150 mg) À partir de données mesurées non-corrigées pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng*hr/mL)	140,99 161,48 (55,94)	130,37 153,40 (69,93)	108,15	95,91-121,95
ASC _I (ng*hr/mL)	147,10 [^] 168,17 (58,34) [^]	137,58 161,86 (69,59)	106,92 [^]	94,30-121,22 [^]
C _{max} (ng/mL)	41,50 48,94 (64,94)	36,75 42,67 (64,66)	112,91	99,23-128,48
T _{max} [§] (h)	1,44 (69,38)	1,45 (68,88)		
t _{1/2} [§] (h)	5,91 (79,51) [^]	5,48 (80,42)		

* Mylan-Risedronate (comprimés de risédronate sodique) 150 mg Mylan Pharmaceuticals ULC

† PrActonel® (comprimés de risédronate sodique) 150 mg (Warner Chilcott Canada Co.) ont été achetés au Canada

[^]n=49

[§]expression de la moyenne arithmétique (CV %)

Traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées

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

Tableau 4 Résumé des aspects démographiques des patientes pour les essais cliniques sur le risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées						
Numéro de l'étude	Méthodologie de l'essai ^a	Posologie	Durée	Patients n = nombre	Tranche d'âge (âge moyen)	Supplément quotidien**
						Vitamine D
1 VERT-MN	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour Placebo	2 ans 3 ans 3 ans	1226	48-85 (71,0)	≤ 500 UI
2 VERT-NA	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/ jour Placebo	1 an 3 ans 3 ans	2458	28-85 (68,6)	≤ 500 UI
3	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/ jour 5 mg/ jour Placebo	2 ans	543	45-80 (64,7)	-
4	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/ jour 5 mg/ jour Placebo	12 – 18 mois	648	39-80 (62,5)	-
5	R, CA, DI, MC, GP	5 mg/ jour 35 mg/semaine* 50 mg/ semaine *	12 mois	1456	48-95 (67,9)	< 500 UI
6	R, CA, DI, MC, GP	5 mg/jour 75 mg x 2 jours/mois*	12 mois	1229	50-86 (64,6)	400-800 UI
7	R, CA, DI, MC, GP	5 mg/jour 150 mg une fois par mois*	12 mois	1292	50-88 (64,9)	400-500 à 1 000 UI

^a R: randomisation; CA: traitement de comparaison actif; CP : contrôle contre placebo, DI : double insu, MC : multicentrique, GP : groupe parallèle
* Placebo les autres jours du traitement
** Les sujets de ces études ont pris un supplément de 1 000 mg de calcium élémentaire par jour.

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

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

Dans les études 5 à 7, les patientes présentaient soit une masse osseuse de la colonne lombaire se situant à plus de 2,5 É.-T. en-deçà de la moyenne postménopausique, ou une masse osseuse de la colonne lombaire à plus de 2,0 É.-T. en-deçà de la moyenne postménopausique avec une fracture vertébrale prévalente.

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

Résultats d'études

Résultats des études 1 et 2 :

Les essais de base sur l'emploi du risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique démontrent clairement qu'une dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique 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, le risédronate sodique 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 sodique 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 le risédronate sodique à raison de 5 mg par jour pendant 1 an a réduit de façon significative le risque de nouvelles fractures vertébrales, soit de 65 %, par rapport au placebo ($p < 0,001$). Dans l'essai multinational, une réduction significative semblable, soit de 61 %, a été notée ($p = 0,001$). De plus, dans chacune des études, le traitement par le risédronate sodique 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 fractures est inférieure avec le risédronate sodique par rapport au placebo à tous les stades du traitement, ce qui confirme l'effet positif du risédronate sodique sur la résistance osseuse.

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

Figure 1
Fréquence cumulative de nouvelle fracture vertébrale chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose

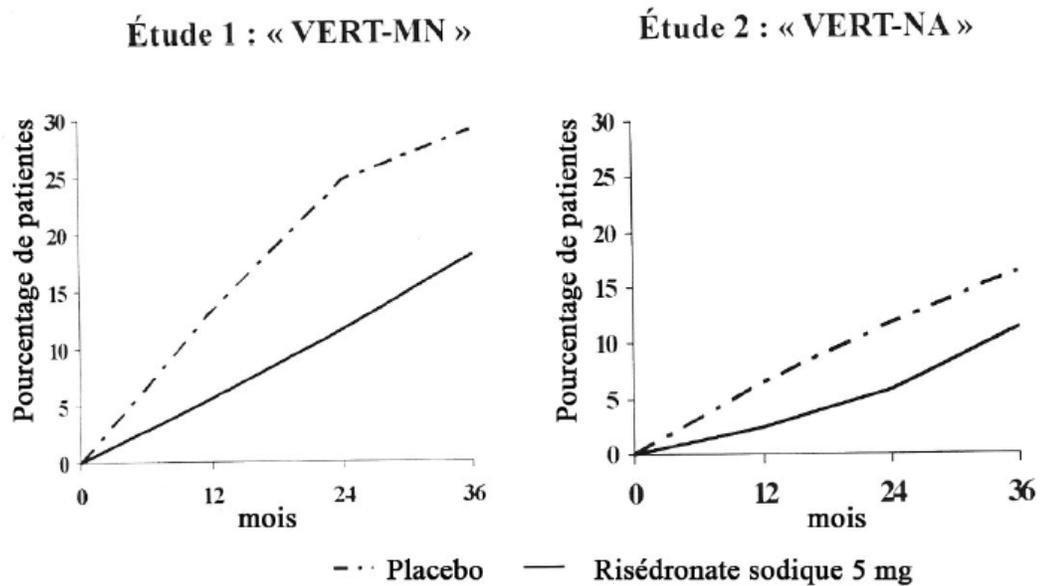
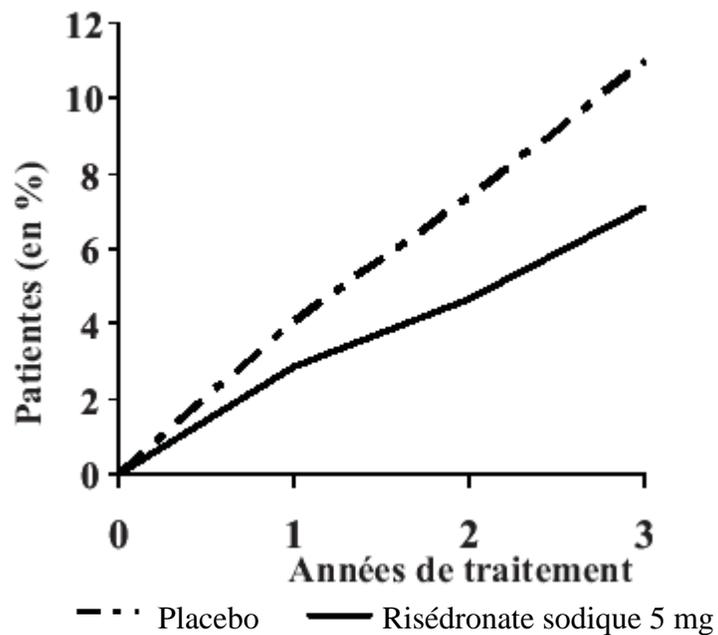


Figure 2
Incidence cumulative des fractures non vertébrales liées à l'ostéoporose
Études 1 et 2 combinées



Le traitement par risédronate sodique 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 sodique 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^e mois, puis lors de toutes les évaluations subséquentes (12, 18, 24 et 36 mois).

Résultats des études 3 et 4

Tableau 6 Effet du risédronate sodique sur la densité minérale osseuse dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées				
Critères d'évaluation		Riséronate sodique à 5 mg par jour Augmentation moyenne de la DMO %	Placebo Augmentation moyenne de la DMO %	Différence moyenne par rapport au placebo %
Étude 3				
6 mois	Colonne lombaire	3,3	0,4	2,8**
24 mois	Colonne lombaire	4,1	0,0	4,1**
	Col fémoral	1,3	-1,0	2,3*
	Trochanter	2,7	-0,6	3,3**
Étude 4				
6 mois	Colonne lombaire	3,3	0,7	2,6**
18 mois	Colonne lombaire	5,2	0,3	5,0**
	Col fémoral	3,1	0,2	2,8**
	Trochanter	4,8	1,4	3,3**
vs placebo: *p<0.01; **p<0.001				

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

Les résultats de quatre essais d'envergure avec randomisation et groupe placebo (études 1 à 4) menés chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique (séparément et ensemble) démontrent qu'une dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique 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 7 Comparaison entre les administrations hebdomadaire et quotidienne du risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées – Analyse du principal paramètre d'efficacité chez les patientes s'étant rendues au terme de l'essai			
		Riséronate sodique à 5 mg par jour Augmentation moyenne de la DMO % (Intervalle de confiance de 95 %)	Riséronate sodique à 35 mg une fois par semaine Augmentation moyenne de la DMO % (Intervalle de confiance de 95 %)
Critères d'évaluation		n=391	n=387
12 mois	Colonne lombaire	4,0 (3,7, 4,3)	3,9 (3,6, 4,3)

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

Dans les essais avec le risédronate sodique administré à raison de 5 mg par jour, des modifications de la DMO de cette ampleur ont été associées à une diminution significative de l'incidence des fractures par rapport au placebo (voir Tableau 5). Le fait qu'au cours de l'étude de 1 an comparant l'administration hebdomadaire de risédronate sodique à 35 mg à l'administration quotidienne de risédronate sodique 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. Pour le traitement de l'ostéoporose postménopausique, le risédronate sodique à 35 mg administré une fois par semaine est similaire sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité au risédronate sodique à 5 mg administré une fois par jour.

Résultats de l'étude 6

Tableau 8 Comparaison des comprimés de risédronate sodique administrés deux jours consécutifs par mois ou quotidiennement pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausiques – Analyse d'efficacité primaire*		
Paramètres	Risédronate sodique 5 mg par jour Augmentation moyenne de la DMO (%) (Intervalle de confiance à 95 %)	Risédronate sodique 75 mg Duo mensuel (deux jours consécutifs par mois) Augmentation moyenne de la DMO (%) (Intervalle de confiance à 95 %)
	n = 527	n = 524
12 mois Colonne lombaire	3,6 (3,3; 3,9)	3,4 (3,1; 3,7)
*Les résultats de l'analyse en intention de traiter dont la dernière observation reportée prospectivement concordaient avec l'analyse d'efficacité primaire de la population à l'étude.		

Au cours de la première année d'une étude multicentrique de 2 ans à double insu auprès de femmes postménopausiques atteintes d'ostéoporose, les comprimés de risédronate sodique à 75 mg en duo mensuel, deux jours consécutifs par mois, ne se sont pas révélés inférieurs aux comprimés de risédronate sodique à 5 mg, une fois par jour.

D'un point de vue statistique, les comprimés de risédronate sodique à 75 mg, deux jours consécutifs par mois, ne se sont pas montrés inférieurs au régime quotidien des comprimés de risédronate sodique à 5 mg pour ce qui est du changement en pourcentage des variables d'efficacité primaire entre les valeurs initiales et les valeurs après 1 an de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire. Les deux groupes traités présentaient également des augmentations de la DMO semblables dans d'autres sites squelettiques. Les incidences de fractures vertébrales et non-vertébrales, signalées en guise d'effets indésirables, étaient semblables dans les deux groupes de traitement. L'innocuité et l'efficacité des comprimés de risédronate sodique à 75 mg, deux jours consécutifs par mois, sont semblables à celles de la prise quotidienne de comprimés de risédronate sodique à 5 mg pour le traitement postménopausique de l'ostéoporose. L'innocuité et l'efficacité des comprimés de risédronate sodique à 75 mg, deux jours consécutifs par mois, n'ont cependant pas été évaluées au-delà d'un an de traitement.

Résultats de l'étude 7 :

Tableau 9 Comparaison des comprimés de risédronate sodique administrés une fois par mois vs l'administration quotidienne dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausiques – Analyse d'efficacité primaire		
Paramètres	Risédronate sodique 5 mg par jour Augmentation moyenne de la DMO (%) (Intervalle de confiance à 95 %)	Risédronate sodique 150 mg Une fois par mois Augmentation moyenne de la DMO (%) (Intervalle de confiance à 95 %)
	n =561	n =578
12 mois (selon la DORP *) Colonne lombaire	3,4 (3,0, 3,8)	3,5 (3,1, 3,9)
* DORP : dernière observation reportée prospectivement		

Au cours de la première année d'une étude multicentrique de 2 ans à double insu auprès de femmes postménopausiques atteintes d'ostéoporose, les comprimés de risédronate sodique à 150 mg, administrés une fois par mois, ne se sont pas révélés être inférieurs aux comprimés de risédronate sodique à 5 mg, administrés quotidiennement. Statistiquement parlant, les comprimés de risédronate sodique à 150 mg, une fois par mois, ne se sont pas montrés inférieurs au régime quotidien de comprimés de risédronate sodique à 5 mg pour ce qui est du changement en pourcentage des variables d'efficacité primaire entre les valeurs initiales et les valeurs après 1 an de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire. Les deux groupes traités ont présenté des augmentations de la DMO de la colonne lombaire, du fémur proximal (total), du col du fémur et du trochanter. Les incidences de fractures vertébrales et non-vertébrales, signalées en guise d'effets indésirables, étaient semblables dans les deux groupes de traitement. L'innocuité et l'efficacité des comprimés de risédronate sodique à 150 mg, une fois par mois, sont semblables à celles des comprimés de risédronate sodique à 5 mg, une fois par jour, pour le traitement postménopausique de l'ostéoporose. Les comprimés de risédronate sodique à 150 mg, une fois par mois, font présentement l'objet d'une étude ayant pour but d'évaluer leur innocuité et leur efficacité lors de traitements de plus d'un an.

Histologie et histomorphométrie : L'évaluation histomorphométrique de 278 échantillons de biopsie osseuse provenant de 204 femmes ménopausées sous risédronate sodique à 5 mg/jour ou placebo durant 2 à 3 ans (y compris 74 paires de biopsies, dont 43 provenant de patientes sous risédronate sodique) a révélé une diminution modérée et attendue du renouvellement osseux sous risédronate sodique.

L'examen histologique a révélé l'absence de tout effet indésirable osseux du risédronate sodique, notamment aucune ostéomalacie ni aucun défaut de minéralisation de la substance osseuse. Ces données montrent que l'os formé lors d'un traitement par le risédronate sodique est de qualité normale.

Prévention de l'ostéoporose postménopausique

Données démographiques et plan des études

Tableau 10 Résumé des données démographiques des essais cliniques sur les comprimés de risédronate sodique dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique							
Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie	Durée	Patientes N = nombre	Tranche d'âge (Âge moyen)	Supplément quotidien	
						Calcium élémentaire	Vitamine D
8	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour	2 ans	383	42-63 (52,7)	1000 mg	-
9	R, DI, CP, MC, GP	35 mg/semaine Placebo	1 an	280	44-64 (53,6)	1000 mg	400 UI

R : randomisation; CP : contrôlé par placebo; DI : double insu; MC : multicentrique; GP : groupes parallèles

Dans l'étude 8, les femmes étaient ménopausées depuis 3 ans au plus; toutes les patientes recevaient un supplément de calcium de 1000 mg/jour. Dans l'étude 9, les femmes étaient ménopausées depuis 0,5-5 ans, et n'étaient pas atteintes d'ostéoporose. Toutes les participantes recevaient 1000 mg de calcium élémentaire et 400 UI de vitamine D par jour.

Résultats de l'étude 8 :

Tableau 11 Effet du risédronate sodique à 5 mg/jour sur la DMO de femmes ménopausées sans ostéoporose			
Paramètres	Risédronate sodique 5 mg Augmentation moyenne de la DMO (%)	Placebo Augmentation moyenne de la DMO (%)	Différence moyenne par rapport au placebo (%)
24 mois			
Colonne lombaire	2,0	-2,5	4,5*
Col fémoral	1,0	-2,3	3,3*
Trochanter	2,3	-2,0	4,3*

*contre placebo: p≤0,001

Des augmentations de la DMO ont été observées dès le troisième mois ayant suivi l'amorce du traitement par les comprimés de risédronate sodique. La prévention de la perte osseuse au niveau de la colonne vertébrale a été observée chez la grande majorité des femmes traitées par les comprimés de risédronate sodique. Par contre, la plupart des femmes sous placebo ont subi une perte osseuse significative et progressive, en dépit de l'administration de suppléments de calcium à raison de 1000 mg par jour. La dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique a démontré une efficacité comparable chez les patientes qui présentaient une DMO de départ

plus faible (plus de 1 É.-T. en dessous de la moyenne préménopausique) et chez celles dont la DMO était plus élevée.

Résultats de l'étude 9 :

Paramètres		Risédronate sodique 35 mg 1 fois/semaine Augmentation moyenne de la DMO (%)	Placebo Augmentation moyenne de la DMO (%)	Différence moyenne par rapport au placebo (%)
6 mois	Colonne lombaire	1,7	-0,5	2,2*
	Trochanter	1,0	-0,4	1,3*
	Col fémoral	0,4	-1,0	1,4*
12 mois	Colonne lombaire	1,9	-1,1	3,0*
	Trochanter	1,0	-0,7	1,7*
	Col fémoral	0,3	-1,0	1,3**

*contre placebo : p<0,0001; ** p' 0,0041

Administration en concomitance avec une hormonothérapie substitutive

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

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie	Durée	Patientes N = nombre	Tranche d'âge (Âge moyen)	Sexe
8	R, CP, DL, MC, GP, stratifié	Risédronate sodique 5 mg/jour et oestrogènes 0,625 mg/jour Placebo et oestrogènes 0,625 mg/jour	1 an	524	37 - 82 (58,9)	Femmes ménopausées

R : randomisation; CP : contrôle par placebo; DL : double insu; MC : multicentrique; GP : groupes parallèles

Pour l'inclusion dans l'étude 10, les femmes présentaient une DMO moyenne de la colonne lombaire de 1,3 É.-T. en dessous de la moyenne préménopausique et avaient récemment commencé un traitement combiné à base d'oestrogènes (la durée de la prise d'oestrogènes n'avait pas excédé 1 mois au cours de l'année précédente).

Résultats de l'étude 10 :

Paramètres	Risédronate sodique 5 mg et Oestrogènes conjugués Augmentation moyenne de la DMO (%)	Oestrogènes conjugués Augmentation moyenne de la DMO (%)
12 mois	5,2	4,6
Col fémoral	2,7*	1,8
Trochanter	3,7	3,2
Déplacement du radius	0,7*	0,4

Toutes les valeurs représentent un changement significatif (p < 0,05) par rapport au départ
*contre oestrogènes conjugués seulement : p < 0,05

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

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

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

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

Tableau 15							
Résumé des données démographiques des essais cliniques sur les comprimés de risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose masculine afin d'augmenter la DMO							
Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie	Durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Tranche d'âge (âge moyen)	Supplément quotidien	
						Calcium élémentaire	Vitamine D
12	R, DI, CP, MC, GP	Riséronate sodique 35 mg/semaine Placebo	2 ans	191 93	36-84 (60,8)	1000 mg	400-500 UI

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

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

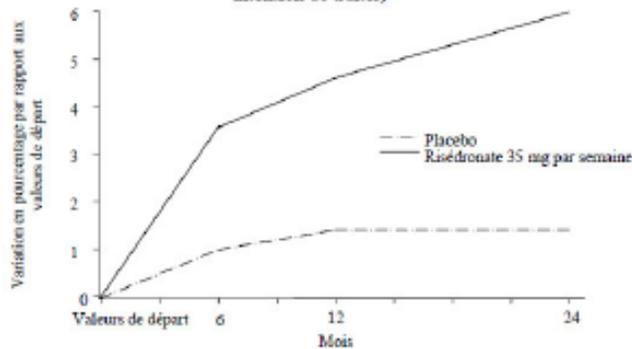
Résultats de l'étude 11 :

Les comprimés de risédronate sodique, à la dose de 35 mg 1fois par semaine, ont prouvé leur efficacité chez les hommes ostéoporotiques, objectivée par la variation de la DMO. Tous les patients de cette étude ont reçu un supplément de 1 000 mg/jour de calcium et 400 à 500 UI/jour de vitamine D. Les comprimés de risédronate sodique à 35 mg ont entraîné une augmentation moyenne significative de la DMO au niveau de la colonne lombaire, du col fémoral, du trochanter et de la hanche totale, comparativement au placebo dans le cadre d'une

étude sur 2 ans (colonne lombaire, 4,5 %; col fémoral, 1,1 %; trochanter, 2,2 % et hanche totale, 1,5 %). On a observé des augmentations statistiquement significatives de la DMO de la colonne lombaire dans les 6 mois suivant l'instauration du traitement par les comprimés de risédronate sodique. La variation en pourcentage de la DMO de la colonne lombaire par rapport à sa valeur de départ aux mois 6, 12 et 24 a mis en évidence une augmentation statistiquement significative de la variation moyenne en pourcentage dans le groupe risédronate sodique à 35 mg 1fois par semaine comparativement au placebo pour toutes les mesures effectuées au cours de l'étude (voir Figure 3).

Figure 3

Variation moyenne en pourcentage de la DMO de la colonne lombaire par rapport aux valeurs de départ pour toutes les mesures effectuées au cours de l'étude (population avec intention de traiter)



PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

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

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

élevée mise à l'essai (5 mg/kg/jour par voie sous-cutanée), qui équivalait à > 3 000 fois la dose antirésorption la plus faible (1,5 µg/kg/jour).

TOXICOLOGIE

Toxicité à court terme : Des décès sont survenus à la suite de l'administration de doses orales uniques de 903 mg/kg (5 826 mg/m²) à des rates et de 1 703 mg/kg (10 967 mg/m²) à des rats. La dose létale minimale chez la souris, le lapin et le chien s'établissait à 4 000 mg/kg (10 909 mg/m²), 1 000 mg/kg (10 870 mg/m²) et 128 mg/kg (2 560 mg/m²), respectivement. Ces valeurs équivalent à 140 et à 620 fois la dose de 30 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m².

Toxicité à long terme : Dans le cadre d'une étude de 1 an sur la toxicité, prévoyant l'administration quotidienne répétée à des chiens, la toxicité limitante du risédronate est apparue à la dose de 8 mg/kg/jour (160 mg/m²) 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/m²) ont été les premières manifestations d'une toxicité limitante chez le rat au cours d'une étude de 26 semaines. Ces doses équivalent à environ 6,25 à 9 fois la dose de 30 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m². Lors d'études d'une durée de 6 mois et de 1 an sur la toxicité prévoyant l'administration mensuelle répétée à des chiens, la toxicité limitante du risédronate est apparue à la dose de 32 mg/kg (640 mg/m²) et s'est traduite par des changements hépatiques, testiculaires et rénaux. Des lésions gastro-intestinales ont été observées à la dose de 16 mg/kg (320 mg/m²). Ces doses équivalent à environ 3,5 et 7 fois la dose de 150 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m².

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

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

avec 8 et 16 mg/kg de risédronate (par rapport à l'administration de risédronate uniquement). Ces résultats pourraient s'expliquer par l'augmentation de l'exposition qui a été constatée lorsque le risédronate était administré en association avec l'EDTA.

Pouvoir carcinogène : On a mené 3 études sur le pouvoir carcinogène du risédronate chez 2 espèces (souris et rat). Les 3 études ont nettement mis en lumière les effets pharmacologiques osseux de la substance en fonction de la dose. Le risédronate n'a eu aucun effet carcinogène chez les rats et les rates auxquels on a administré quotidiennement, par gavage pendant 104 semaines, des doses allant jusqu'à 24 mg/kg/jour (12 fois la dose de 30 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m²). De même, on n'a constaté aucun signe de pouvoir carcinogène chez des souris mâles et femelles auxquelles on a administré quotidiennement, par gavage pendant 80 semaines, des doses ayant atteint jusqu'à 32 mg/kg/jour (5 fois la dose de 30 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m²).

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 µg/ml). Toutefois, lorsque le test a été répété à des doses favorisant davantage la survie des cellules (300 µg/ml), les résultats ont été négatifs avec le risédronate.

Reproduction : Chez les rates, l'ovulation était inhibée par une dose orale de 16 mg/kg/jour (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m²). On a constaté une diminution du taux d'implantation chez les rates traitées par des doses égales ou supérieures à 7 mg/kg/jour (environ 2,3 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface en mg/m²). Chez les rats mâles, une atrophie des testicules et de l'épididyme a été constatée avec 40 mg/kg/jour (environ 13 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m²). L'atrophie testiculaire a également été observée chez les rats mâles après 13 semaines de traitement par des doses orales de 16 mg/kg/jour (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface en mg/m²). Un blocage modéré à important de la maturation des spermatides a été observé après 13 semaines de traitement chez les chiens mâles à la dose orale de 8 mg/kg/jour (environ 8 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface en mg/m²). Ces résultats avaient tendance à s'aggraver avec l'augmentation des doses et la durée de l'exposition.

La survie des nouveau-nés diminuait lorsque les rates étaient traitées pendant la gestation par des doses orales ≥16 mg/kg/jour (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m²). On a observé une diminution du poids corporel des nouveau-nés issus de mères traitées par 80 mg/kg (environ 26 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m²). Chez les rates traitées pendant la gestation, le nombre de fœtus présentant une ossification incomplète des sternèbres ou du crâne était plus élevé (la différence étant statistiquement

significative) à la dose de 7,1 mg/kg/jour (environ 2,3 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m^2). L'ossification incomplète et les sternèbres non ossifiées étaient plus importantes chez les rates traitées par des doses orales ≥ 16 mg/kg/jour (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m^2). On a observé une faible incidence de fentes palatines chez les fœtus de rates traitées par des doses orales $\geq 3,2$ mg/kg/jour (environ 1 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m^2). La pertinence de ce résultat pour l'utilisation des comprimés de risédronate sodique chez l'humain n'est pas connue. Aucun effet significatif sur l'ossification fœtale n'a été observé chez les lapines traitées par des doses orales pouvant atteindre 10 mg/kg/jour pendant la gestation (environ 6,7 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m^2). Cependant, chez les lapines traitées par 10 mg/kg/jour, 1 des 14 portées a avorté et 1 des 14 portées a été mise bas prématurément.

Comme c'est le cas avec d'autres bisphosphonates, l'administration de doses aussi peu élevées que 3,2 mg/kg/jour (environ 1 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m^2) au cours de la période de l'accouplement et de la gestation a entraîné une hypocalcémie périnatale et une mortalité chez les rates qu'on a laissées mettre bas.

Les bisphosphonates pénètrent dans la matrice osseuse, de laquelle ils sont par la suite graduellement libérés sur une période pouvant s'échelonner sur des semaines ou des années. La quantité de bisphosphonate qui pénètre l'os d'un adulte, et conséquemment, la quantité qui sera par la suite libérée dans la circulation de l'organisme, est directement liée à la dose de bisphosphonate et à la durée de son utilisation. Il n'existe aucune donnée sur les risques pour le fœtus chez l'humain. Toutefois, il existe théoriquement un risque de lésion chez le fœtus, principalement au niveau du squelette, si une femme devient enceinte après avoir terminé un traitement par un bisphosphonate. Aucune étude n'a été menée pour vérifier l'incidence de certaines variables sur ce risque, telles que le temps écoulé entre l'arrêt du traitement par le bisphosphonate et la conception, le type de bisphosphonate utilisé et la voie d'administration (intraveineuse vs orale).

RÉFÉRENCES

Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA, Hodsmann AB, Kendler DL, Siminoski KG, et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:228-51.

Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Safety* 1996 Mar;14(3):158-70.

Anon. Risedronate sodium. *Drugs of the Future* 1996;21(7):764-6.

Bekker P, 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).

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]. 19th Ann Meet Amer Soc Bone Miner Res; 1997 Sept 10-14; Cincinnati (OH): *J Bone Miner Res* 1997b Aug;12(Suppl 1):S471(#S474).

Blank MA, Ems BL, Gibson GW, et al. Nonclinical model for assessing gastric effects of bisphosphonates. *Dig Dis Sci.* 1997 Feb;42(2):281-8.

Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: Results of a 2-Year, placebo-controlled, double-blind, multicenter Study. *J Bone Mineral Res* 2009; 24(4):719-725

Brown JP, Kendler DL, McClung MR et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103-111.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: Two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Feb;83 (2):396-402. 1989;15(9):389-96.

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

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

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

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated

with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2004 May;62(5):527-34.

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

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

Monographie de produit : Actonel® Warner Chilcott Canada Co., Date de révision; 29 février 2016, numéro de contrôle: 188707.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrMYLAN-RISEDRONATE
Comprimés de risédronate sodique, USP
35 mg

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 Mylan-Risedronate et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Mylan-Risedronate. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- Traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées.
- Traitement de l'ostéoporose chez les hommes, pour augmenter la densité minérale osseuse.

Les effets de ce médicament :

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

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

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

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

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

- Si vous avez un taux de calcium faible dans le sang (hypocalcémie).

- Si vous êtes allergique au risédronate sodique ou à l'un des autres composants de Mylan-Risedronate.

L'ingrédient médicamenteux :

Risédronate sodique

Les ingrédients non médicinaux sont :

35 mg

Dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, stéarate de magnésium, mannitol, et cellulose microcristalline.

Enrobage : hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polydextrose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane, triacétine.

Les formes posologiques sont :

Mylan-Risedronate est offert en comprimés de 35 mg. Chaque comprimé de 35 mg contient 35 mg de risédronate sodique.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser Mylan-Risedronate si :

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

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

Le calcium et la vitamine D sont également importants pour avoir des os solides. Votre médecin peut vous demander de prendre du calcium et de la vitamine D lors de votre traitement par Mylan-

Risedronate (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

Vous ne devez pas prendre Mylan-Risedronate avec de la nourriture, puisque cette dernière peut empêcher votre corps d'absorber ou d'utiliser Mylan-Risedronate. Vous devez prendre Mylan-Risedronate lorsque vous êtes à jeun. (Voir les instructions de la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT.)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Dose habituelle :

Traitement de l'ostéoporose postménopausique :

- 1 comprimé de 35 mg par semaine

Prévention de l'ostéoporose postménopausique :

- 1 comprimé de 35 mg par semaine

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

- 1 comprimé de 35 mg par semaine

DIRECTIVES POUR L'ADMINISTRATION DE MYLAN-RISEDRONATE

- Mylan-Risedronate doit être pris le matin, à jeun, au moins 30 minutes avant d'ingérer le premier aliment, la première boisson (en dehors de l'eau ordinaire) ou tout autre médicament de la journée. Les aliments, les médicaments et les boissons autres que l'eau ordinaire peuvent nuire à l'absorption de Mylan-Risedronate.
- Chaque comprimé de Mylan-Risedronate doit être avalé entier alors que vous êtes en position verticale, avec

suffisamment d'eau ordinaire (≥ 120 ml ou $\frac{1}{2}$ tasse) pour faciliter le transit du médicament jusqu'à l'estomac.

- Mis à part de l'eau ordinaire, ne mangez et ne buvez pas pendant au moins 30 minutes après avoir pris Mylan-Risedronate.
- Ne pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise de la dose. Vous pouvez vous asseoir, ou être debout et effectuer des activités normales telles que lire le journal, vous promener, etc.
- Les comprimés de Mylan-Risedronate ne doivent pas être mâchés ni coupés ou écrasés.

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

Posologie hebdomadaire (35 mg par semaine) :

- Choisir un jour de la semaine pour prendre le comprimé.
- Le jour de votre choix, prenez 1 comprimé Mylan-Risedronate au lever et à jeun (avant de consommer tout aliment ou breuvage) avec de l'eau ordinaire.

Dose oubliée :

Dose hebdomadaire (comprimé de 35 mg) : Si vous oubliez de prendre votre dose le jour normalement prévu, prenez seulement 1 comprimé le jour où vous vous êtes aperçu de votre oubli. Ensuite, continuez de respecter la posologie en prenant 1 comprimé le jour de la semaine initialement choisi. Si vous avez oublié de prendre votre dose il y a exactement une semaine, ne prenez pas 2 comprimés le même jour. Prenez simplement 1 comprimé comme vous l'auriez normalement ce jour-là et reprenez votre traitement hebdomadaire.

Surdosage :

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

En cas de surdosage de Mylan-Risedronate, buvez un grand verre de lait. Ne provoquez pas de vomissements.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

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

Mylan-Risedronate peut causer des douleurs (rarement graves) au niveau des os, des articulations ou des muscles. La douleur peut se manifester dès le premier jour ou plusieurs mois après le début du traitement par Mylan-Risedronate.

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

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Réactions allergiques et cutanées de type : urticaire; éruptions cutanées (avec ou sans vésicules); boursouffure du visage, des lèvres, de la langue, ou de la gorge; difficultés ou douleurs lors de la déglutition; difficultés respiratoires.			√
Symptômes d'un faible taux de calcium sanguin tels qu'un engourdissement, des picotements et des spasmes musculaires.		√	
Douleur nouvelle ou inhabituelle à la hanche, à l'aîne ou à la cuisse		√	

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez la prise du médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent (plus de 1 cas sur 100)			
Douleurs osseuses, articulaires ou musculaires	√		
Douleurs abdominales	√		
Peu fréquent (moins de 1 cas sur 100)			
Douleur, rougeur et inflammation de l'œil; sensibilité à la lumière, baisse de la vision			√
Rare (moins de 1 cas sur 1 000)			
Douleur à la langue		√	
Ostéonécrose de la mâchoire : troubles de la mâchoire associés à un engourdissement ou à une sensation de lourdeur dans la mâchoire; gencives qui guérissent mal, surtout après des soins dentaires; dent qui se déchausse; os exposé dans la bouche; plaies dans la bouche, y compris celles qui ne guérissent pas; écoulement; sécheresse de la bouche; enflure de la gencive; infections; mauvaise haleine; douleur dans la bouche, aux dents ou à la mâchoire.		√	
Très rare (moins de 1 cas sur 10 000)			

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Garder Mylan-Risedronate et tout autre médicament hors de la portée des enfants.
- Conserver les comprimés dans leur emballage d'origine. Les entreposer dans des contenants hermétiquement fermés à température ambiante (entre 15° et 30°C).
- Ne pas conserver de médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin.

Signalement des effets secondaires

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

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866- 678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit complète, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

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

Date de révision : Le 14 juillet 2016



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

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrMYLAN-RISEDRONATE
Comprimés de risédronate sodique, USP
150 mg

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 Mylan-Risedronate et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Mylan-Risedronate. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

- Traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées.

Les effets de ce médicament :

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

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

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

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

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

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

L'ingrédient médicamenteux :

Risédronate sodique

Les ingrédients non médicinaux sont :

150 mg

Dioxyde de silice colloïdal, crospovidone, stéarate de magnésium, mannitol, et cellulose microcristalline.

Enrobage : bleu n° 2/laque d'aluminium carmin d'indigo, jaune n° 6/laque d'aluminium jaune orangé S, hypromellose, polydextrose, polyéthylène glycol, dioxyde de titane,

Les formes posologiques sont :

Mylan-Risedronate est offert en comprimés de 150 mg. Chaque comprimé de 150 mg contient 150 mg de risédronate sodique

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser Mylan-Risedronate si :

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

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

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

Vous ne devez pas prendre Mylan-Risedronate avec de la nourriture, puisque cette dernière peut empêcher votre corps d'absorber ou d'utiliser Mylan-Risedronate. Vous devez prendre Mylan-Risedronate lorsque vous êtes à jeun. (Voir les instructions de la section UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT.)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

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

Dose habituelle :

Traitement de l'ostéoporose postménopausique :

- 1 comprimé de 150 mg par mois, le même jour du calendrier chaque mois

DIRECTIVES POUR L'ADMINISTRATION DE MYLAN-RISEDRONATE

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

- Les comprimés de Mylan-Risedronate ne doivent pas être mâchés ni coupés ou écrasés.

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

Posologie mensuelle (une dose totale de 150 mg) :

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

Dose oubliée :

Dose mensuelle unique (comprimé de 150 mg) : Si vous oubliez de prendre votre dose de 150 mg de Mylan-Risedronate (1 comprimé de 150 mg) le matin, ne prenez pas le comprimé plus tard au cours de la journée. Si la prochaine prise mensuelle est prévue plus de 7 jours plus tard, prenez le comprimé oublié le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté. Vous devriez ensuite revenir à votre calendrier habituel de Mylan-Risedronate à 150 mg.

Si la prochaine prise mensuelle est prévue de 1 à 7 jours plus tard, vous devriez attendre la dose prévue le mois suivant, puis recommencer à prendre Mylan-Risedronate à 150 mg selon le calendrier initialement prévu. Ne prenez pas plus de 150 mg de Mylan-Risedronate dans un intervalle de 7 jours ou moins.

Surdosage :

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

En cas de surdosage de Mylan-Risedronate, buvez un grand verre de lait. Ne provoquez pas de vomissements.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

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

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

Mylan-Risedronate peut causer des douleurs (rarement graves) au niveau des os, des articulations ou des muscles. La douleur peut se manifester dès le premier jour ou plusieurs mois après le début du traitement par Mylan-Risedronate.

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

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Réactions allergiques et cutanées de type : urticaire; éruptions cutanées (avec ou sans vésicules); boursouffure du visage, des lèvres, de la langue, ou de la gorge; difficultés ou douleurs lors de la déglutition; difficultés respiratoires.			√
Symptômes d'un faible taux de calcium sanguin tels qu'un engourdissement, des picotements et des spasmes musculaires.		√	
Douleur nouvelle ou inhabituelle à la hanche, à l'aîne ou à la cuisse		√	

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez la prise du médicament et sollicitez immédiatement des soins médicaux d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent (plus de 1 cas sur 100)			
Douleurs osseuses, articulaires ou musculaires	√		
Douleurs abdominales	√		
Peu fréquent (moins de 1 cas sur 100)			
Douleur, rougeur et inflammation de l'œil; sensibilité à la lumière, baisse de la vision			√
Rare (moins de 1 cas sur 1 000)			
Douleur à la langue		√	
Ostéonécrose de la mâchoire : troubles de la mâchoire associés à un engourdissement ou à une sensation de lourdeur dans la mâchoire; gencives qui guérissent mal, surtout après des soins dentaires; dent qui se déchausse; os exposé dans la bouche; plaies dans la bouche, y compris celles qui ne guérissent pas; écoulement; sécheresse de la bouche; enflure de la gencive; infections; mauvaise haleine; douleur dans la bouche, aux dents ou à la mâchoire.		√	
Très rare (moins de 1 cas sur 10 000)			

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

- Garder Mylan-Risedronate et tout autre médicament hors de la portée des enfants.
- Conserver les comprimés dans leur emballage d'origine. Les entreposer dans des contenants hermétiquement fermés à température ambiante (entre 15° et 30°C).
- Ne pas conserver de médicaments périmés ou dont vous n'avez plus besoin.

Signalement des effets secondaires

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

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866- 678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#).

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

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit complète, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

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

Date de révision : Le 14 juillet 2016



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