

# **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT  
DESTINÉS AUX PATIENTS

## **PrTEVA-RISEDRONATE/CALCIUM**

Comprimés de risédronate sodique (sous forme monohydratée) à 35 mg

Régulateur du métabolisme osseux

et

Comprimés de carbonate de calcium à 1250 mg, norme Teva  
Calcium élémentaire à 500 mg

Supplément minéral

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

Date de révision :  
Le 29 mars 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 197103

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	17
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	18
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	23
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	23
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>25</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	25
ESSAIS CLINIQUES .....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	33
TOXICOLOGIE .....	34
RÉFÉRENCES .....	38
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>	<b>42</b>

## Pr **TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM**

Comprimés de risédronate sodique (sous forme monohydratée) à 35 mg  
et comprimés de carbonate de calcium à 1250 mg

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

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

<b>Voie d'administration</b>	<b>Composantes de l'emballage duo</b>	<b>Forme pharmaceutique/teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux (liste complète)</b>
Orale	TEVA-RISEDRONATE Une fois par semaine (risédronate sodique)	Comprimés à 35 mg	Amidon, amidon pré-gélinifié, lactose monohydraté, silice colloïdale, stéarate de magnésium et stéaryl fumarate de sodium. Enrobage pelliculé : AD&C jaune n° 6/ jaune soleil FCF sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, polysorbate.
Orale	Carbonate de calcium	Comprimés à 1250 mg; calcium élémentaire à 500 mg	Acide stéarique végétal, AD&C bleu n° 2, alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, sorbitol, stéarate de magnésium végétal, talc.

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

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

**Traitement de l'ostéoporose postménopausique :** Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, TEVA-RISEDRONATE prévient les fractures ostéoporotiques vertébrales et non vertébrales 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 (c'est-à-dire au moins deux écarts-types (É.-T.) en dessous de la moyenne préménopausique).

**Prévention de l'ostéoporose postménopausique :** Chez les patientes ménopausées qui sont exposées à un risque d'ostéoporose, TEVA-RISEDRONATE maintient ou accroît la DMO à tous les points du squelette d'importance clinique dans l'ostéoporose.

L'emploi de TEVA-RISEDRONATE peut être envisagé chez les femmes ménopausées 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.

Le calcium contenu dans TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM renferme du carbonate de calcium, qui constitue un complément calcique à l'apport alimentaire de calcium.

La durée optimale du traitement n'a pas été déterminée, aussi la nécessité de poursuivre l'administration du médicament doit-elle être réévaluée à intervalles périodiques.

**Personnes âgées :** Parmi les patientes ayant reçu 5 mg de risédronate sodique par jour dans les études portant sur l'ostéoporose postménopausique (voir **ESSAIS CLINIQUES**), 43 % d'entre elles avaient entre 65 et 75 ans, tandis que 20 % d'entre elles avaient plus de 75 ans. Dans l'étude de 1 an au cours de laquelle on a comparé l'administration quotidienne et l'administration hebdomadaire de risédronate sodique par voie orale chez des femmes ménopausées, 41 % des patientes recevant la dose hebdomadaire avaient entre 65 et 75 ans, tandis que 23 % des patientes avaient plus de 75 ans.

D'après les études susmentionnées, il n'y avait dans l'ensemble aucune différence sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité entre ces sujets et les sujets plus jeunes.

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

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

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Hypersensibilité à TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM ou à tout ingrédient de la préparation. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

## **TEVA-RISEDRONATE**

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

## **Calcium**

- Hypercalcémie toutes causes confondues, y compris, sans s'y limiter, hyperparathyroïdie, hypercalcémie maligne ou sarcoïdose.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Avant de prescrire un traitement par TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM à une patiente, il faut évaluer ses besoins en calcium. Les patientes devraient obtenir au moins 1200 à 1500 mg de calcium par jour, quelle qu'en soit la source, ainsi qu'au moins 400 à 800 UI de vitamine D par jour. Le comprimé de carbonate de calcium dans TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM procure 500 mg de calcium élémentaire par jour et ne contient pas de vitamine D.

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

### **Appareil digestif**

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**). Étant donné que l'administration de certains bisphosphonates a été associée à des cas d'œsophagite et d'ulcère de l'œsophage, la patiente doit prendre les comprimés de risédronate sodique en position verticale (c.-à-d. assise ou debout) avec suffisamment d'eau ordinaire (> 120 mL), afin de faciliter le passage dans l'estomac et réduire au minimum le risque de telles réactions. La patiente ne doit pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament. Les professionnels de la santé doivent prendre grand soin d'insister sur l'importance des recommandations posologiques chez les patientes qui ont des antécédents de troubles œsophagiens (p. ex. inflammation, rétrécissement, ulcère ou troubles de la motilité).

Les patientes atteintes d'achlorhydrie peuvent présenter une diminution de l'absorption du calcium, laquelle peut être atténuée par la prise de calcium pendant les repas. En effet, prendre du calcium avec des aliments augmente l'absorption du calcium (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Musculosquelettique**

#### **Ostéonécrose de la mâchoire :**

Les comptes rendus de pharmacovigilance font état de cas d'ostéonécrose de la mâchoire chez des patients ayant été traités par des bisphosphonates oraux ou intraveineux, y compris, mais sans s'y limiter, chez des cancéreux sous traitement ou chez des patients ayant reçu un traitement dentaire effractif, comme un traitement de canal ou une extraction dentaire (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**).

Avant un traitement par TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM, le patient doit subir un examen dentaire d'usage. En présence de 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 ou diabète), le patient doit consulter un dentiste, subir un examen dentaire et recevoir des soins dentaires préventifs appropriés avant le traitement par TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM.

Pendant le traitement par le risédronate sodique, le patient doit conserver une bonne hygiène buccodentaire, aller régulièrement chez le dentiste et signaler sans tarder tout symptôme buccodentaire. Au cours du traitement, le patient doit si possible éviter de subir une intervention dentaire effractive, mais il doit continuer à voir l'hygiéniste dentaire régulièrement et doit avoir une bonne hygiène buccale personnelle. Dans le cas des patients qui doivent subir une chirurgie buccale, il n'existe pas de données permettant de dire si l'interruption du traitement par les bisphosphonates avant l'intervention diminue le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. Une ostéonécrose de la mâchoire apparaissant pendant un traitement par des bisphosphonates peut être aggravée en cas de chirurgie pratiquée dans la zone atteinte. Le médecin traitant doit se fier à son jugement clinique et établir un plan de traitement en fonction du rapport entre les risques et les bienfaits pour chaque patient particulier.

Les éléments suivants doivent être pris en considération lors de l'évaluation du risque d'ostéonécrose de la mâchoire :

- Puissance de l'inhibiteur de la résorption osseuse (risque plus élevé dans le cas des composés très puissants);
- Voie d'administration (risque plus élevé en cas d'administration parentérale);
- Dose cumulative de médicament contre la résorption osseuse;
- Affections concomitantes (p. ex. anémie, coagulopathies) et tabagisme;
- Maladie parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladies dentaires.

### **Fractures fémorales sous-trochantériennes et diaphysaires atypiques**

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

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

La présence d'une fracture atypique doit être soupçonnée chez toute patiente ayant déjà reçu un traitement par un bisphosphonate et qui présente des douleurs à la cuisse ou à l'aîne. En outre, la possibilité d'une fracture fémorale incomplète doit être écartée. Les patientes présentant une

fracture atypique doivent également subir une évaluation visant à déceler les signes et symptômes de fracture du membre controlatéral. L'interruption du traitement par les bisphosphonates doit être envisagée en attendant les résultats d'une évaluation des risques et des bienfaits. Bien qu'aucun lien de cause à effet n'ait été établi, le rôle des bisphosphonates ne peut être écarté.

On doit surveiller les patientes qui prennent en concomitance des antiacides contenant du calcium, afin d'éviter une consommation excessive de calcium. Il n'a pas été démontré qu'une consommation quotidienne totale de calcium supérieure à 1500 mg était bénéfique pour les os; toutefois, un apport quotidien supérieur à 2000 mg a été associé à un risque accru d'effets indésirables, dont l'hypercalcémie et les calculs rénaux.

### **Douleur musculosquelettique :**

Les comptes rendus de pharmacovigilance font état de douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires intenses et parfois invalidantes chez des patientes prenant des bisphosphonates (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Les symptômes sont apparus tantôt après un jour et d'autres fois plusieurs mois après le début du traitement. Dans la plupart des cas, les symptômes se sont atténués après l'arrêt du traitement. Dans un sous-groupe de patientes, l'administration du même médicament ou d'un autre bisphosphonate a provoqué la réapparition des symptômes. En cas de symptômes graves, il faut envisager l'interruption du traitement.

### **Yeux**

Des troubles oculaires comprenant la conjonctivite, l'uvéite, l'épisclérite, l'iritis et la sclérite ont été signalés lors du traitement par le risédronate sodique. Les patientes présentant d'autres troubles oculaires qu'une conjonctivite non compliquée doivent être adressées à un ophtalmologiste en vue d'une évaluation. En cas de symptômes inflammatoires oculaires, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement.

### **Fonction rénale**

L'emploi de la composante TEVA-RISEDRONATE de TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM n'est pas recommandé chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

L'administration de calcium a été associée à une légère hausse du risque de calculs rénaux. Un bilan métabolique est de mise chez les patientes ayant des antécédents de calculs rénaux ou d'hypercalciurie. Si l'administration de comprimés de calcium s'avère nécessaire chez ces patientes, il faudra périodiquement surveiller l'excrétion urinaire de calcium et réaliser d'autres tests appropriés.

### **Populations particulières**

**Enfants :** L'innocuité et l'efficacité de TEVA-RISEDRONATE chez l'enfant et l'adolescent en pleine croissance n'ont pas été établies.

**Femmes enceintes :** TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM n'est pas destiné à être utilisé pendant la grossesse. Il n'existe aucune étude sur l'emploi de TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM chez les femmes enceintes.

Le calcium traverse la barrière placentaire, atteignant des concentrations plus élevées dans le sang fœtal que dans le sang maternel.

**Femmes qui allaitent :** TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM ne doit pas 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 détecté 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.

Le calcium est excrété dans le lait maternel.

**Personnes âgées :** Parmi les patients ayant pris part aux études sur le traitement de l'ostéoporose par le risédronate sodique, 26 % à 46 % avaient entre 65 et 75 ans, et 10 % à 23 % avaient plus de 75 ans. Au cours de ces études, aucune différence globale n'a été observée entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes (< 65 ans) relativement à l'efficacité ou à l'innocuité du traitement (voir **ESSAIS CLINIQUES**).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

**Ostéonécrose de la mâchoire :** Avant d'entreprendre un traitement par TEVA-RISEDRONATE, il convient de subir un examen dentaire de routine. Les patientes qui présentent des facteurs de risque (p. ex. cancer, immunodépression, chimiothérapie, prise d'inhibiteurs de l'angiogenèse, radiothérapie de la tête et du cou, prise de corticostéroïdes, mauvaise hygiène dentaire et diabète) devraient consulter un dentiste et recevoir des soins dentaires préventifs appropriés avant de commencer un traitement par TEVA-RISEDRONATE. Les patientes qui prennent TEVA-RISEDRONATE doivent se faire examiner régulièrement les dents durant leur traitement.

## **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**).

Quoique rarement graves, les douleurs musculosquelettiques ont constitué un effet indésirable fréquemment signalé par les patientes ayant reçu la composante risédronate sodique de l'association risédronate/calcium.

Dans les études portant sur le risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose, les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient les douleurs abdominales, la dyspepsie et les nausées.

Le carbonate de calcium peut causer des effets indésirables de nature gastro-intestinale, tels que la constipation, des flatulences, la nausée, une douleur abdominale et des ballonnements.

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

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

**Traitement 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 5000 participantes aux essais cliniques de phase III sur le traitement ou la prévention de l'ostéoporose postménopausique. La plupart des effets 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 effets indésirables graves a été semblable d'un groupe à l'autre. De plus, l'incidence globale des effets indésirables a été comparable chez les patientes traitées par le risédronate sodique et chez celles recevant le placebo.

Le tableau I présente les effets indésirables considérés comme possiblement ou probablement liés à la prise du médicament chez  $\geq 1$  % 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'effets indésirables graves chez 5,5 % des patientes ayant reçu le risédronate sodique à raison de 5 mg par jour et chez 6,0 % des patientes sous placebo.

**Tableau I — Effets indésirables liés au médicament\*, signalés chez  $\geq 1$  % des patientes traitées par le risédronate sodique à 5 mg par jour lors des essais de phase III sur l'ostéoporose postménopausique**

Effet indésirable	Risédronate sodique à 5 mg n = 1742 (%)	Placebo témoin n = 1744 (%)
<b>Organisme entier</b>		
Douleur abdominale	4,1	3,3
Céphalées	2,5	2,3
Asthénie	1,0	0,7

<b>Appareil digestif</b>		
Dyspepsie	5,2	4,8
Nausées	4,8	5,0
Constipation	3,7	3,6
Diarrhée	2,9	2,5
Flatulence	2,1	1,8
Gastrite	1,1	0,9
<b>Peau et annexes</b>		
Éruption cutanée	1,4	0,9
Prurit	1,0	0,5

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

**Administration hebdomadaire :** Dans l'essai multicentrique à double insu d'une durée de 1 an, au cours duquel on a comparé l'administration hebdomadaire de risédronate sodique à 35 mg avec l'administration quotidienne de risédronate sodique à 5 mg pour le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, les profils d'innocuité et de tolérabilité ont été semblables, dans l'ensemble, pour les deux 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 le risédronate sodique à raison de 35 mg une fois par semaine, et dans le groupe ayant reçu le risédronate sodique à raison de 5 mg par jour.

Dans l'étude multicentrique à double insu d'une durée de 1 an comparant le traitement par le risédronate sodique à 35 mg (une fois par semaine) avec un placebo dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, les profils d'innocuité et de tolérabilité globaux des deux groupes étaient comparables à l'exception de l'« arthralgie ». En particulier, 13,9 % des patientes du groupe recevant le risédronate sodique à 35 mg (une fois par semaine) et 7,8 % 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 (une fois par jour) et par le risédronate sodique à 35 mg (une fois par semaine).

**Résultats endoscopiques :** Les études cliniques sur le risédronate sodique administré à raison de 5 mg par jour ont réuni plus de 5700 patientes et ont porté sur le traitement de même que sur la prévention de l'ostéoporose postménopausique et de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes. Un grand nombre des sujets à l'étude présentaient une affection gastro-intestinale préalable et ont pris des AINS ou de l'AAS en concomitance avec le risédronate sodique. On a encouragé les chercheurs à procéder à une endoscopie chez toute patiente 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 patientes 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. On a signalé un nombre plus élevé de duodénites légères chez les patientes traitées 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 %).

Les endoscopies réalisées au terme des essais de 1 an dans lesquels on a comparé le risédronate sodique à 35 mg, administré une fois par semaine, avec l'administration quotidienne de risédronate sodique à 5 mg dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique 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 pratiquées uniquement chez des patientes consentantes qui se plaignaient de troubles gastro-intestinaux modérés ou graves.

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

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez  $\leq 1$  % des patientes ayant reçu le 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 certaines patientes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Pharmacodynamie).

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 de la patiente n'a pas été établie.

### **Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit**

**Riséronate sodique :**

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

**Troubles musculosquelettiques et affections du tissu conjonctif :** Fracture de la diaphyse fémorale par traumatisme de faible intensité, ostéonécrose de la mâchoire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Réactions ophtalmologiques :** Cas de conjonctivite, d'épisclérite, d'iritis, de sclérite et d'uvéïte (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Aucune étude portant expressément sur les interactions médicamenteuses n'a été effectuée avec le risédronate sodique. 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 résumé, le risédronate sodique ne subit aucun métabolisme général, n'induit pas les enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> et affiche un faible taux de liaison protéique. Par conséquent, on ne s'attend pas à ce TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM interagisse avec d'autres médicaments par un déplacement de la liaison protéique, une induction enzymatique ou une altération du métabolisme d'autres agents.

### **Interactions médicament-médicament**

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

Le choix des médicaments figurant dans le tableau ci-dessous est fondé sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions prévisibles en raison de l'ampleur ou de la gravité probable de l'interaction (soit les médicaments considérés comme contre-indiqués).

**Tableau II — Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec le risédronate sodique**

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Antiacides et suppléments de calcium contenant des cations polyvalents (comme le calcium, le magnésium, l'aluminium et le fer)	T	Interférence avec l'absorption du risédronate sodique.	Ces médicaments doivent donc être administrés à des moments différents de la journée (voir <b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> ).
Hormonothérapie substitutive	EC	Aucun effet significatif sur le plan clinique.	S'il y a lieu, le risédronate sodique peut être utilisé en même temps qu'une hormonothérapie substitutive.
Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	EC	Parmi les utilisateurs d'anti-H <sub>2</sub> et d'IPP, l'incidence des effets indésirables des voies digestives supérieures a été comparable entre les patientes traitées par le risédronate sodique et celles qui ont reçu un placebo.	Au sein du groupe de plus de 5700 patientes ayant pris part aux études de phase III sur l'emploi du risédronate sodique à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 21 % utilisaient des anti-H <sub>2</sub> et/ou des IPP.
		La fréquence des effets indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable chez les utilisateurs d'anti-H <sub>2</sub> et d'IPP, que leur traitement ait été hebdomadaire ou quotidien.	Dans une étude de 1 an qui visait à comparer des posologies hebdomadaire et quotidienne de risédronate sodique chez des femmes ménopausées, au moins 9 % des participantes prenaient des anti-H <sub>2</sub> et/ou des IPP, et ce, tant dans le groupe recevant 35 mg, une fois par semaine, que dans le groupe recevant 5 mg par jour.
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	EC	Parmi les utilisateurs d'AINS, la fréquence des effets indésirables des voies digestives supérieures a été comparable entre les patientes traitées par le risédronate sodique et celles qui ont reçu un placebo.	Au sein du groupe de plus de 5700 patientes ayant pris part aux études de phase III sur l'emploi du risédronate sodique à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 48 % utilisaient des AINS.
		La fréquence des effets indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable chez les utilisateurs d'AINS, que leur traitement ait été hebdomadaire ou quotidien.	Dans l'étude de 1 an au cours de laquelle on a comparé l'administration de risédronate sodique à 35 mg une fois par semaine à l'administration de risédronate sodique à 5 mg une fois par jour, 41 % des participantes des groupes risédronate sodique à 5 mg une fois par jour et risédronate sodique à 35 mg une fois par semaine prenaient des AINS.
Inhibiteurs de l'angiogenèse	T	Ostéonécrose de la mâchoire	L'administration concomitante de risédronate sodique et d'inhibiteurs de l'angiogenèse peut accroître le

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
			risque d'ostéonécrose de la mâchoire. La prudence est donc de mise. Les patientes qui prennent un inhibiteur de l'angiogenèse doivent subir un examen dentaire avant de commencer un traitement par TEVA-RISEDRONATE (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> ).

Légende : EC = essai clinique; T = interaction théorique.

Parmi les 5700 patients et plus ayant pris part aux études de phase III sur l'utilisation du risédronate sodique à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 31 % ont signalé faire usage d'AAS et 48 % ont dit prendre des AINS. Chez ces utilisateurs d'AAS ou d'AINS, les effets indésirables touchant les voies digestives supérieures ont accusé une fréquence semblable chez ceux qui recevaient le risédronate sodique et chez ceux qui recevaient le placebo.

Dans l'étude de 1 an ayant comparé l'administration de 35 mg de risédronate sodique une fois par semaine avec l'administration de 5 mg une fois par jour, 56 % des sujets ont indiqué faire usage d'AAS et 41 % ont mentionné prendre des AINS. La fréquence des effets indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable dans le groupe de traitement hebdomadaire et le groupe de traitement quotidien.

**Tableau III — Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec le calcium**

Médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Fer	T	Le calcium peut perturber l'absorption du fer.	Le fer et le calcium doivent donc être administrés à des moments différents de la journée.
Bisphosphonates	T	Une diminution de l'absorption du bisphosphonate peut se produire.	Ces médicaments doivent être administrés à des moments différents de la journée (voir <b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> ).
Tétracyclines	EC	S'il est administré en concomitance avec une préparation de tétracycline, le carbonate de calcium peut en perturber l'absorption.	Les préparations de tétracycline doivent être administrées au moins 2 heures avant ou 4 à 6 heures après l'administration par voie orale de carbonate de calcium.
Digoxine	T	Une hypercalcémie peut accroître la toxicité des glucosides cardiotoniques.	On recommande de faire passer des électrocardiogrammes (ECG) à ces patientes et de surveiller leur taux sérique de calcium.
Phénytoïne	T	La phénytoïne peut former un complexe non absorbable avec le calcium.	Ces médicaments doivent être administrés à intervalles d'au moins 3 heures.
Hormones thyroïdiennes :	EC	On a observé que la prise concomitante de lévothyroxine	La lévothyroxine doit être prise à jeun, tandis que le calcium doit être

<b>Médicament</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
lévothyroxine		et de carbonate de calcium réduit l'absorption de la lévothyroxine et augmente le taux sérique de thyrotropine. La lévothyroxine peut fixer le carbonate de calcium dans un environnement acide, ce qui peut en bloquer l'absorption.	pris avec des aliments. On doit surveiller le taux sérique de TSH chez les patientes qui prennent du calcium et modifier la dose au besoin.
Fluoroquinolones (p. ex. ciprofloxacine, moxifloxacine, ofloxacine)	EC	L'administration concomitante d'une fluoroquinolone et de calcium peut réduire l'absorption de la fluoroquinolone.	Ces médicaments doivent être administrés à intervalles de plusieurs heures.
Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> (p. ex. cimétidine, famotidine, ranitidine)	T	L'administration concomitante peut réduire l'absorption du calcium.	On doit prendre le calcium avec des aliments pour en maximiser l'absorption.
Inhibiteurs de la pompe à protons (p. ex. lansoprazole, omeprazole, rabéprazole sodique)	T	L'administration concomitante peut réduire l'absorption du calcium.	On doit prendre le calcium avec des aliments pour en maximiser l'absorption.
Glucocorticoïdes à action générale	T	L'absorption du calcium peut être réduite ou son excrétion peut augmenter lorsqu'on le prend en concomitance avec des glucocorticoïdes à action générale.	On peut envisager d'administrer des suppléments de calcium aux patientes qui suivent un traitement de longue durée par des glucocorticoïdes à action générale.
Vitamine D (p. ex. calcitriol, ergocalciférol, doxercalciférol)	EC	L'absorption du calcium peut augmenter lorsqu'il est administré en concomitance avec des analogues de la vitamine D.	Veiller à ce que la patiente obtienne suffisamment de vitamine D dans son alimentation ou sous forme de suppléments afin que l'absorption du calcium soit optimale.
Diurétiques thiazidiques	E	Une diminution de l'excrétion urinaire de calcium a été signalée lors de l'emploi concomitant de carbonate de calcium et de diurétiques thiazidiques.	Le calcium sérique doit être surveillé chez les patientes qui prennent des diurétiques thiazidiques en concomitance, particulièrement celles qui sont atteintes d'hyperparathyroïdie.

Légende : E = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique.

### **Interactions médicament-aliments**

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

### **Interactions médicament-herbes médicinales**

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

### **Effets du médicament sur les résultats des épreuves 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 portant précisément sur le risédronate sodique.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

- Les aliments et les médicaments qui contiennent des cations polyvalents (p. ex. calcium, magnésium, aluminium et fer) peuvent perturber l'absorption du risédronate sodique. Par conséquent, les aliments et les autres médicaments doivent être pris à des moments différents de la journée (voir Posologie recommandée et ajustement posologique et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, Interactions médicament-médicament).
- Les comprimés TEVA-RISEDRONATE doivent être pris à jeun, au moins 30 minutes avant la prise du premier aliment, de la première boisson (l'eau ordinaire exceptée) ou de tout autre médicament de la journée. En effet, les aliments, les médicaments et les boissons (sauf l'eau ordinaire) peuvent nuire à l'absorption des comprimés TEVA-RISEDRONATE (voir Posologie recommandée et ajustement posologique et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- Les patientes doivent avaler le comprimé entier de TEVA-RISEDRONATE en position verticale, avec suffisamment d'eau ordinaire ( $\geq 120$  mL), afin de faciliter le passage du médicament dans l'estomac.
- Les patientes ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Généralités).
- Les comprimés TEVA-RISEDRONATE ne doivent être ni mâchés, ni coupés, ni écrasés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Généralités).
- Les patientes prenant d'autres médicaments contenant du calcium (p. ex. multivitamines, antiacides) doivent les prendre à un moment différent de la journée afin d'éviter une interaction avec TEVA-RISEDRONATE et d'optimiser l'absorption de TEVA-RISEDRONATE.
- On recommande aux patientes de prendre au moins 1200 à 1500 mg de calcium par jour, toutes sources confondues, ainsi qu'au moins 400 à 800 UI de vitamine D. TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM fournit 500 mg de calcium et ne contient pas de vitamine D.
- TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM est indiqué comme supplément additionnel de 500 mg de calcium 6 jours sur 7, conjointement avec un apport calcique provenant des aliments et de multivitamines, chez les patientes qui consomment de 700 à 1000 mg de calcium par jour. Il peut être souhaitable de prescrire TEVA-RISEDRONATE à 35 mg et une dose plus élevée de calcium et/ou de vitamine D aux patientes dont l'apport quotidien de calcium est faible (c.-à-d. moins de 700 à 1000 mg/jour) ou qui doivent prendre un supplément de vitamine D.

- La durée optimale du traitement de l'ostéoporose par des bisphosphonates n'a pas été déterminée. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement en fonction des bienfaits et des risques de TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM pour la patiente.

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

Il est important d'informer les patientes d'accorder une attention particulière aux recommandations posologiques, car le défaut de s'y conformer pourrait nuire aux avantages cliniques du traitement. TEVA-RISEDRONATE doit être pris à jeun, au moins 30 minutes avant le premier aliment, la première boisson (autre que de l'eau ordinaire) et/ou tout autre médicament de la journée. Le comprimé TEVA-RISEDRONATE doit être avalé entier. Il ne doit pas être mâché.

Le comprimé de calcium doit être pris avec de la nourriture.

Le schéma posologique recommandé est de 1 comprimé de risédronate à 35 mg par voie orale une fois par semaine (jour 1 du cycle de traitement de 7 jours), suivi de 1 comprimé de carbonate de calcium à 1250 mg (500 mg de calcium élémentaire) par voie orale par jour pendant les 6 jours restants (jour 2 à jour 7) du cycle de traitement de 7 jours.

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

**Personnes âgées :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patientes âgées (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**, Personnes âgées).

**Achlorhydrie:** Les personnes atteintes d'achlorhydrie absorbent peu le calcium provenant du carbonate de calcium, sauf si elles le prennent avec des aliments.

### **Dose oubliée**

Il faut aviser la patiente que si elle oublie de prendre une dose de TEVA-RISEDRONATE, elle doit prendre le comprimé oublié le lendemain matin, conformément aux directives posologiques. Si cela se produit, elle doit prendre son comprimé de calcium le jour suivant. Il faut dire à la patiente de prendre le comprimé TEVA-RISEDRONATE et le comprimé de calcium deux jours différents.

Il faut aviser la patiente que si elle oublie de prendre un comprimé de calcium, elle doit le prendre dès qu'elle s'en rend compte. Elle ne doit pas prendre plus de un comprimé par jour de l'emballage. Tout comprimé de calcium qui reste à la fin du cycle hebdomadaire doit être jeté.

## **SURDOSAGE**

**TEVA-RISEDRONATE** : On peut s'attendre chez certaines patientes à des diminutions du taux sérique de calcium à la suite d'un surdosage important. Il est également possible que certaines de ces patientes présentent des signes et des symptômes d'hypocalcémie.

Du lait ou des antiacides contenant du calcium, du magnésium ou de l'aluminium peuvent être administrés pour chélater le 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.

**Calcium** : Le surdosage de carbonate de calcium est peu probable en raison de son absorption intestinale limitée. Néanmoins, l'utilisation prolongée de fortes doses peut entraîner une hypercalcémie associée au syndrome du lait et des alcalins. Les manifestations cliniques de l'hypercalcémie comprennent : anorexie, soif, nausée, vomissements, constipation, douleur abdominale, faiblesse musculaire, fatigue, troubles psychiques, polydipsie, polyurie, douleur osseuse, néphrocalcinose, calculs rénaux et arythmies cardiaques dans les cas graves.

**Traitement** : On doit interrompre la prise de calcium. On devrait aussi interrompre la prise des autres substances qui sont susceptibles de causer ces manifestations, telles que les diurétiques thiazidiques, le lithium, la vitamine A, la vitamine D et les glucosides cardiaques. La vidange gastrique de tout calcium résiduel doit être envisagée. Une réhydratation et, selon la gravité du surdosage, un traitement seul ou combiné par un diurétique de l'anse, un bisphosphonate, la calcitonine ou un corticostéroïde doivent aussi être envisagés. On doit surveiller les électrolytes sériques, la fonction rénale et les signes vitaux. Dans les cas graves, il faut faire un ECG et surveiller la tension veineuse centrale.

En cas de surdosage présumé, il faut communiquer immédiatement avec le centre antipoison de sa région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

**TEVA-RISEDRONATE** : Le risédronate sodique, un pyridinylbisphosphonate sous forme de monohydrate, inhibe la résorption ostéoclastique des os et module le métabolisme osseux. Le risédronate a une haute affinité avec les cristaux d'hydroxylapatite dans les os et est un puissant inhibiteur de la résorption osseuse. Au niveau cellulaire, le risédronate inhibe les ostéoclastes. Les ostéoclastes adhèrent normalement à la surface des os, mais montrent des signes de résorption active réduite (p. ex. absence de bordure plissée). L'hystomorphométrie chez les rats, les chiens, les pourceaux miniatures et les humains a montré que le traitement par le 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.

**Calcium :** Le calcium est un nutriment important qui doit être ingéré en quantités suffisantes pour favoriser la santé osseuse. Un apport total de 1200 à 1500 mg par jour de calcium élémentaire provenant de sources alimentaires et des suppléments est recommandé. Un apport insuffisant de calcium peut se solder par une réduction de la masse osseuse et une hausse du risque de fractures. Le calcium est un substrat important de la minéralisation et a un effet inhibiteur sur la résorption osseuse. Le calcium inhibe la sécrétion de parathormone (PTH) et diminue le renouvellement osseux. On sait que l'augmentation du taux de PTH contribue à l'augmentation de la perte osseuse liée au vieillissement, particulièrement au niveau de la corticale, tandis que l'augmentation du renouvellement osseux est un facteur de risque indépendant de fracture.

### **Pharmacodynamie**

**Risédrionate sodique :** L'ostéoporose est une maladie osseuse dégénérative et invalidante 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. Une faible masse osseuse, la présence de fractures sur les radiographies, des antécédents de fractures ostéoporotiques ou encore une diminution de la taille ou une cyphose, indices de fractures vertébrales, sont tous des éléments permettant de confirmer le diagnostic. 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 subissent, 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.

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

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

Dans les études posologiques sur le traitement de l'ostéoporose postménopausique par le risédronate sodique, on a observé de façon constante une réduction de la résorption osseuse (d'environ 50 % à 60 %) et des marqueurs de formation osseuse (d'environ 30 % à 40 %) au douzième mois de traitement.

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 le 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'a été observées chez des femmes ménopausées traitées pendant une période allant jusqu'à 3 ans. Lors de l'étude de 1 an comparant l'administration hebdomadaire de risédronate sodique à 35 mg et l'administration quotidienne de risédronate sodique à 5 mg pour le traitement de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées, les variations moyennes du calcium, du phosphate et de la PTH sériques par rapport aux valeurs de départ ont été similaires pour chacun des schémas posologiques.

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 proportionnelles à la dose de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire (2,5 mg de risédronate sodique : de 3 % à 3,7 %; 5 mg de risédronate sodique : 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 proportionnelle à la dose en mesurant la DMO du col fémoral (2,5 mg de risédronate sodique : de 0,7 % à 0,9 %; 5 mg de risédronate sodique : de 1,5 % à 2 %). Lors de l'étude de 1 an comparant l'administration hebdomadaire de risédronate sodique à 35 mg et l'administration quotidienne de risédronate sodique à 5 mg pour le traitement de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées, les variations moyennes par rapport aux valeurs de départ en ce qui concerne la DMO de la colonne lombaire, de tout le fémur proximal, du col fémoral et du grand trochanter ont été semblables pour chacun des schémas posologiques (voir **ESSAIS CLINIQUES**, Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées).

**Calcium:** L'administration de calcium diminue le taux élevé de renouvellement osseux, typique de l'ostéoporose postménopausique. Dans des études comparatives avec placebo menées chez des femmes ménopausées, l'administration de calcium (de 500 mg à 1600 mg) a diminué les marqueurs biochimiques du remodelage osseux, y compris le N-télopeptide urinaire, la pyridinoline libre urinaire (des marqueurs de la résorption osseuse), la phosphatase alcaline et l'ostéocalcine (des marqueurs de l'ostéoformation), comparativement au placebo.

L'administration de calcium peut entraîner une augmentation transitoire de la calcémie accompagnée d'une réduction compensatrice de la PTH sérique et d'une hausse de la calciurie. Toutefois, la calciurie et la calcémie se maintiennent habituellement dans les limites de la normale.

## Pharmacocinétique

### Risédrionate sodique :

Tableau IV — Résumé des paramètres pharmacocinétiques du risédronate

	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2,z</sub> (h)	ASC <sub>0-∞</sub> (ng.h/mL)	Clairance (L/h/kg)	V <sub>z</sub> (L/kg)
Comprimé à 5 mg; dose unique	0,85	0,93 <sup>a</sup>	206,1	3,45	19,94	5542
Comprimé à 35 mg; doses multiples, état d'équilibre	10,6	0,49	n.d.	53,3	12,9	n.d.

a moyenne arithmétique

t<sub>1/2,z</sub> est la demi-vie de la phase exponentielle terminale.

V<sub>z</sub> est le volume final de distribution pour les doses administrées par voie i.v. et est non corrigé pour la biodisponibilité des doses administrées par voie orale.

n.d. non déterminé

**Absorption :** Après l'administration par voie orale, l'absorption, qui intéresse l'ensemble des voies digestives supérieures, est relativement rapide (t<sub>max</sub> d'environ 1 heure). L'absorption est indépendante de la dose pour toute la gamme posologique étudiée (dose unique, 2,5 à 30 mg; doses multiples : 2,5 à 5 mg par jour; doses multiples : 35 et 50 mg par semaine). Un état d'équilibre sérique est observé dans un délai de 57 jours d'administration quotidienne. La biodisponibilité orale moyenne du comprimé se situe à 0,63 % et est bioéquivalente à celle d'une solution. Lorsque le produit est administré 30 minutes avant le petit déjeuner, l'étendue de l'absorption est réduite de 55 % comparativement à l'administration à jeun (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 le degré d'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 <sup>14</sup>C indiquent qu'environ 60 % de la dose est distribuée 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.

### **Calcium :**

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

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

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

### **Populations particulières et états pathologiques**

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

**Personnes âgées :** 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 du risédronate 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 à modérée (clairance de la créatinine > 30 mL/min). On estime que l'exposition au risédronate augmente de 44 % chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 20 mL/min. L'emploi 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.

## CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C. Garder à l'abri de la lumière.

## FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM se présente sous forme de cure de traitement mensuelle (28 jours). Chaque boîte contient quatre plaquettes alvéolées de comprimés de calcium (4 × 6) et une plaquette alvéolée de comprimés TEVA-RISEDRONATE (1 × 4).

- Comprimés TEVA-RISEDRONATE : comprimés de couleur orange, ovales, pelliculés, portant l'inscription « R35 » d'un côté et uni de l'autre.
- Comprimés de calcium : Comprimés pelliculés de couleur bleue, en forme de capsule portant l'inscription « N » gravée d'un côté et « 500 » de l'autre.

### Ingrédients médicinaux :

Chaque comprimé TEVA-RISEDRONATE pour administration orale contient l'équivalent de 35 mg de risédronate sodique anhydre sous la forme monohydratée. Chaque comprimé de calcium contient 500 mg de calcium élémentaire sous forme de 1250 mg de carbonate de calcium.

### Ingrédients non médicinaux :

TEVA-RISEDRONATE : amidon, amidon prégélifié, lactose monohydraté, silice colloïdale, stéarate de magnésium et stéarylfumarate de sodium.

Enrobage pelliculé : AD&C jaune n° 6/ jaune soleil FCF sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylèneglycol, polysorbate.

Calcium : Acide stéarique végétal, AD&C bleu n° 2, alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol, sorbitol, stéarate de magnésium végétal, talc.

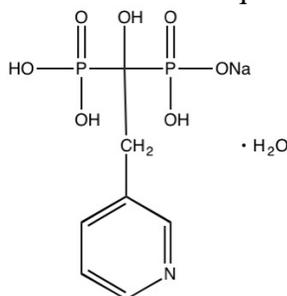
## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

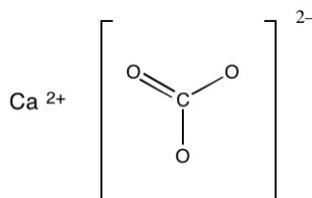
#### Substance médicamenteuse

- Dénomination commune :** Risédronate sodique (sous forme monohydratée)  
Carbonate de calcium
- Dénomination systématique :** Sel monosodique [1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)éthylidène]bis[acide phosphonique] (forme monohydratée)  
et  
Carbonate de calcium
- Formule et masse moléculaires :** Risédronate sodique –  $C_7H_{10}NO_7P_2Na \cdot H_2O$   
Carbonate de calcium –  $CaCO_3$
- Masse moléculaire :** Risédronate sodique – monohydraté : 323 g/mol  
Carbonate de calcium – 100 g/mol
- Formule développée :**

#### Risédronate sodique



#### Carbonate de calcium



**Description :** Le risédronate sodique est un solide blanc à jaune pâle (ou blanc cassé) qui est soluble dans l'eau.

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

## ESSAIS CLINIQUES

Une étude en insu, à répartition aléatoire, en deux phases, avec deux séquences, sur deux traitements, a été menée en vue de comparer la biodisponibilité d'une dose unique de TEVA-RISEDRONATE en comprimés à 35 mg (Teva Canada Limitée) et d'ACTONEL<sup>®</sup> en comprimés à 35 mg (Procter & Gamble Pharmaceuticals inc., Canada) chez 61 sujets de sexe masculin à jeun et en bonne santé âgés de 18 à 55 ans. Le tableau suivant présente les données pharmacocinétiques calculées pour les deux préparations de risédronate sodique :

Acide risédronique (1 × 35 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	TEVA-RISEDRONATE*	Actonel <sup>®†</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC à 90 %
ASCT (ng*h/mL)	41,737 49,851 (58)	39,468 46,818 (61)	105,75	93,34 - 119,80
ASCI (ng*h/mL)	43,802 52,099 (58)	41,104 49,658 (59)	106,56	93,94 - 120,89
C <sub>max</sub> (ng/mL)	12,459 14,923 (62)	12,183 14,407 (59)	102,27	89,51 - 116,85
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	1,32 (44)	1,19 (56)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	6,27 (46)	6,05 (47)		

\* Comprimés de TEVA-RISEDRONATE à 35 mg (Teva Canada Limitée).

† Comprimés Actonel<sup>®</sup> à 35 mg (Procter & Gamble Pharmaceuticals Canada inc.). Achetés au Canada.

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

## Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées

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

**Tableau V — Résumé des données démographiques des essais cliniques sur le risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées**

N° d'étude	Plan de l'étude <sup>a</sup>	Posologie	Durée	Patientes n = nombre	Groupe d'âge (âge moyen)	Supplément quotidien**
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	2 ans	543	45-80 (64,7)	—

N° d'étude	Plan de l'étude <sup>a</sup>	Posologie	Durée	Patientes n = nombre	Groupe d'âge (âge moyen)	Supplément quotidien**
		Placebo				
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/sem.* 50 mg/sem.* * Placebo les 6 autres jours	12 mois	1456	48-95 (67,9)	< 500 UI

a R : répartition aléatoire; CA: comparative avec traitement actif; CP : comparative avec placebo; DI : à double insu; MC : multicentrique; GP : en groupe parallèle.

\* Placebo les autres jours de traitement.

\*\* Dans ces études, les patientes recevaient un supplément de 1000 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 ménopausées ont été recrutées sur la base d'une faible masse osseuse au niveau de la colonne lombaire (c'est-à-dire plus de 2 É.-T. en dessous de la moyenne préménopausique) plutôt qu'en fonction des antécédents de fracture vertébrale.

Les patientes qui, au départ, présentaient des troubles des voies digestives supérieures ou des antécédents de tels troubles n'ont pas été systématiquement exclues des études sur l'administration du risédronate sodique dans le traitement hebdomadaire de l'ostéoporose, non plus d'ailleurs que celles qui prenaient de l'AAS, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou des agents d'usage habituel dans le traitement des ulcères gastroduodénaux.

## **Résultats d'études**

### **Résultats des études 1 et 2 :**

Les essais déterminants 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 raison de 5 mg par jour, 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 tant avec le risédronate sodique qu'avec le placebo à tous les stades du traitement, ce qui confirme l'effet positif du risédronate sodique sur la résistance osseuse.

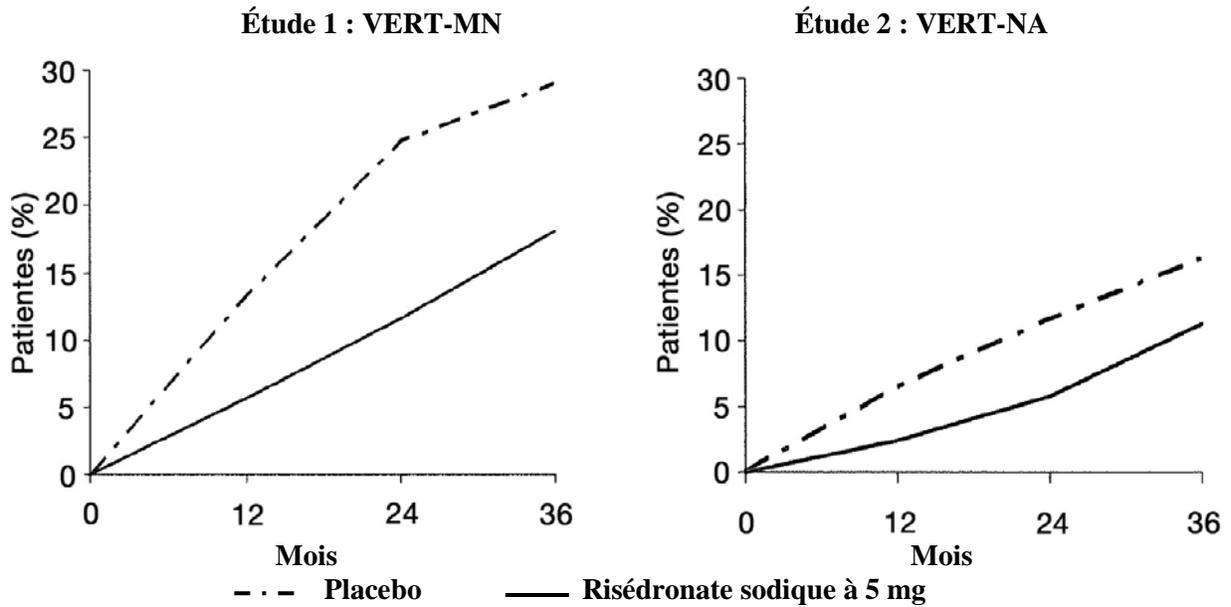
**Tableau VI — Effet du risédronate sodique sur les fractures, la taille et la densité minérale osseuse dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées**

Critères d'évaluation	Risédronate sodique à 5 mg	Placebo	Différence moyenne par rapport au placebo	Réduction du risque relatif (%)	Valeur $p$
<b>Étude 1 : VERT-MN</b>					
Incidence cumulative de nouvelle fracture vertébrale sur 3 ans (% de patientes)	18,1	29,0		49	< 0,001
Variation annuelle médiane de la taille <sup>b</sup> (mm/aa)	-1,33	-2,4			0,003
Augmentation médiane de la DMO (%)	3,3	-0,1	3,4		< 0,001
6 mois Colonne lombaire	7,1	1,3	5,9		< 0,001
36 mois Colonne lombaire	2,0	-1,0	3,1		< 0,001
Col fémoral	5,1	-1,3	6,4		< 0,001
Trochanter	0,5	-1,9	2,4		< 0,001
36 mois Diaphyse du radius					< 0,001
<b>Étude 2 : VERT-NA</b>					
Incidence cumulative de nouvelle fracture vertébrale sur 3 ans (% de patientes)	11,3	16,3		41	0,003
Variation annuelle médiane de la taille <sup>b</sup> (mm/an)	-0,67	-1,14			0,001
Augmentation médiane de la DMO (%)					
6 mois Colonne lombaire	2,7	0,4	2,2		< 0,001
36 mois Colonne lombaire	5,4	1,1	4,3		< 0,001
Col fémoral	1,6	-1,2	2,8		< 0,001
Trochanter	3,3	-0,7	3,9		< 0,001
36 mois Diaphyse du radius	0,2	-1,4	1,6		< 0,001
<b>Études 1 et 2 combinées de façon prospective : VERT-MN et VERT-NA</b>					
Incidence cumulative de fracture non vertébrale <sup>a</sup> sur 3 ans (% de patientes)	7,1	11,0		36	0,005

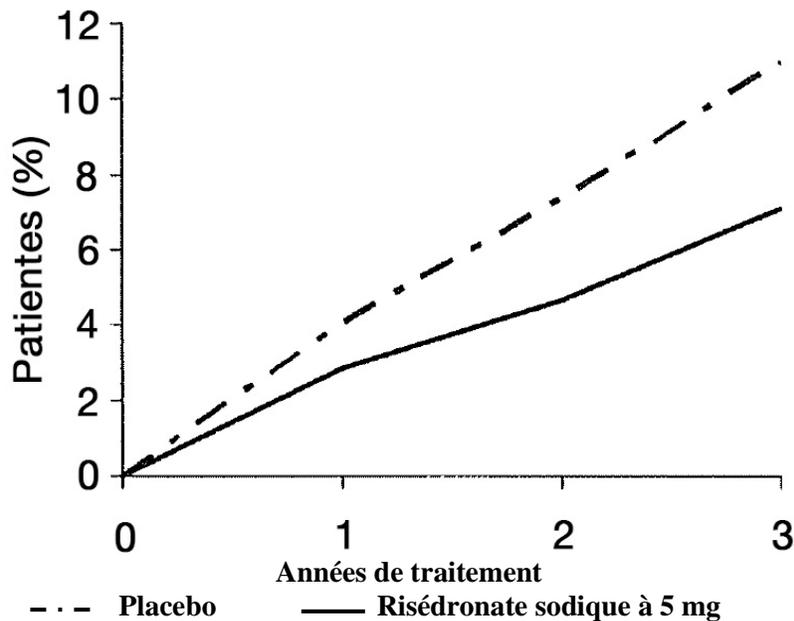
a Fractures non vertébrales liées à l'ostéoporose (hanche, poignet, humérus, clavicule, bassin et jambe).

b Mesurée avec un stadiomètre.

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



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



Le traitement par le 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 trois années de traitement; cette hausse s'est révélée statistiquement significative par rapport aux valeurs de départ et au groupe placebo au bout du 6<sup>e</sup> mois, puis lors de toutes les évaluations subséquentes (12<sup>e</sup>, 18<sup>e</sup>, 24<sup>e</sup> et 36<sup>e</sup> mois).

### Résultats des études 3 et 4

**Tableau VII — Effet du risédronate sodique sur la densité minérale osseuse dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées**

Critères d'évaluation		Riséronate sodique à 5 mg Augmentation moyenne de la DMO %	Placebo Augmentation moyenne de la DMO %	Différence moyenne par rapport au placebo %
<b>Étude 3</b>				
6 mois	Colonne lombaire	3,3	0,4	2,8**
24 mois	Colonne lombaire	4,1	0,0	4,1**
	Col fémoral	1,3	-1,0	2,3*
	Trochanter	2,7	-0,6	3,3**
<b>Étude 4</b>				
6 mois	Colonne lombaire	3,3	0,7	2,6**
18 mois	Colonne lombaire	5,2	0,3	5,0**
	Col fémoral	3,1	0,2	2,8**
	Trochanter	4,8	1,4	3,3**

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

Dans les études 3 et 4, la dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique a produit des augmentations moyennes significatives au niveau de la DMO de la colonne lombaire par rapport au placebo à 6 mois. 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 comparatifs avec placebo et avec répartition aléatoire (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 VIII — Comparaison entre les administrations hebdomadaire et quotidienne de risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées – Analyse du principal paramètre d'efficacité chez les patientes ayant terminé l'essai**

Critères d'évaluation	Risédrone sodique à 5 mg par jour	Risédrone sodique à 35 mg une fois par semaine
	Augmentation moyenne de la DMO % (Intervalle de confiance à 95 %)	Augmentation moyenne de la DMO % (Intervalle de confiance à 95 %)
	n = 391	n = 387
12 mois Colonne lombaire	4,0 (3,7, 4,3)	3,9 (3,6, 4,3)

Les résultats de l'analyse 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 deux groupes de traitement au bout de 1 an quant à l'augmentation de la DMO par rapport aux valeurs de départ en d'autres points du squelette (tout le fémur proximal, le col fémoral et le grand trochanter). Compte tenu des résultats obtenus pour la DMO, il a été conclu que le risédronate sodique administré à raison de 35 mg, une fois par semaine, est non inférieur au risédronate sodique administré à raison de 5 mg par jour.

Dans les essais sur 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 le tableau VI). Cette équivalence thérapeutique est corroborée par le fait qu'au cours de l'étude de 1 an comparant l'administration hebdomadaire de 35 mg avec l'administration quotidienne de 5 mg de risédronate sodique, aucune différence significative sur le plan statistique n'ait été observée entre les groupes de traitement pour ce qui était du nombre de sujets ayant subi au moins 1 nouvelle fracture vertébrale au bout de 1 an. Dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, l'innocuité et l'efficacité du risédronate sodique à 35 mg administré une fois par semaine sont similaires à celles du risédronate sodique à 5 mg administré une fois par jour.

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

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

**Tableau IX — Résumé des données démographiques des essais cliniques sur le risédronate sodique dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées**

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie	Durée	Patientes n = nombre	Groupe d'âge (âge moyen)	Supplément quotidien	
						Calcium élémentaire	Vitamine D
6	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour	2 ans	383	42-63 (52,7)	1000 mg	—

7	R, DI, CP, MC, GP	35 mg/sem Placebo	1 an	280	44-64 (53,6)	1000 mg	400 UI
---	----------------------	----------------------	------	-----	-----------------	---------	--------

R : répartition aléatoire; CP : comparative avec placebo; DI : à double insu; MC : multicentrique; GP : en groupe parallèle.

La ménopause était survenue dans les 3 ans précédant l'étude chez les femmes de l'étude 6, et toutes ont reçu un supplément de calcium de 1000 mg/jour.

L'étude 7 incluait des femmes dont la ménopause était survenue depuis de 6 mois à 5 ans, sans ostéoporose. Toutes les participantes ont reçu 1000 mg de calcium élémentaire et 400 UI de vitamine D par jour.

## Résultats des études

### Résultats de l'étude 6

**Tableau X — Effet du risédronate sodique à 5 mg par jour sur la densité minérale osseuse chez les femmes ménopausées sans ostéoporose**

Critères d'évaluation	Risédronate sodique à 5 mg Augmentation moyenne de la DMO %	Placebo Augmentation moyenne de la DMO %	Différence moyenne par rapport au placebo %
24 mois Colonne lombaire	2,0	-2,5	4,5*
Col fémoral	1,0	-2,3	3,3*
Trochanter	2,3	-2,0	4,3*

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

Des augmentations de la DMO ont été observées dès le troisième mois ayant suivi l'instauration du traitement par le 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 le 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 7

**Tableau XI — Effet du risédronate sodique à 35 mg une fois par semaine sur la densité minérale osseuse chez les femmes ménopausées sans ostéoporose**

Critères d'évaluation	Risédronate sodique 35 mg une fois par semaine Augmentation moyenne de la DMO %	Placebo Augmentation moyenne de la DMO %	Différence moyenne par rapport au placebo %
-----------------------	---	---	--

Critères d'évaluation		Risédrionate sodique 35 mg une fois par semaine Augmentation moyenne de la DMO %	Placebo Augmentation moyenne de la DMO %	Différence moyenne par rapport au placebo %
6 mois	Colonne lombaire	1,7	-0,5	2,2*
	Trochanter	1,0	-0,4	1,3*
	Col fémoral	0,4	-1,0	1,4*
12 mois	Colonne lombaire	1,9	-1,1	3,0*
	Trochanter	1,0	-0,7	1,7*
	Col fémoral	0,3	-1,0	1,3**

\*vs placebo :  $p < 0,0001$ ; \*\*  $p = 0,0041$

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

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Risédrionate sodique :

Un grand nombre de données précliniques viennent étayer la normalité qualitative de l'os formé pendant le traitement par le 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 porceaux 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 > 3000 fois la dose antirésorption la plus faible (1,5 mcg/kg/jour).

### **Calcium :**

Les études publiées ont démontré que les modifications de l'apport alimentaire en calcium ont une incidence sur la croissance osseuse et le développement du squelette chez les animaux sains, ainsi que sur la perte osseuse dans les modèles animaux de déplétion oestrogénique/d'ovariectomie et de vieillissement.

Chez les jeunes rates, la DMO tibiale et le volume osseux trabéculaire étaient directement liés à l'apport alimentaire en calcium. La DMO et le volume osseux plus faibles dans le groupe dont l'apport calcique était faible ont été associés à une plus grande résorption osseuse et une plus faible ostéoformation. Le pic de masse osseuse est resté faible chez les rates adultes (âgées de 8 mois) ayant reçu une alimentation pauvre en calcium entre les âges de 1 et 3 mois, même si elles avaient reçu une alimentation normale ou riche en calcium de l'âge de 3 mois à l'âge de 8 mois.

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

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

## **TOXICOLOGIE**

### **Riséronate sodique :**

**Toxicité aiguë :** Des décès sont survenus à la suite de l'administration de doses orales uniques de 903 mg/kg (5826 mg/m<sup>2</sup>) à des rates et de 1703 mg/kg (10 967 mg/m<sup>2</sup>) à des rats mâles. La dose létale minimale s'établissait à 4000 mg/kg (10 909 mg/m<sup>2</sup>) chez la souris, à 1000 mg/kg (10 870 mg/m<sup>2</sup>) chez le lapin et à 128 mg/kg (2560 mg/m<sup>2</sup>) chez le chien. Ces valeurs équivalent à 320 et à 620 fois la dose de 30 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>).

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

toxicologiques d'une durée de 6 mois et de 1 an menées chez le chien, la toxicité générale limitante du risédronate administré en doses répétées s'est manifestée à la dose de 32 mg/kg (640 mg/m<sup>2</sup>) et s'est traduite par des lésions hépatiques, testiculaires et rénales. Des lésions gastriques ont également été observées à la dose de 16 mg/kg (320 mg/m<sup>2</sup>). Exprimées en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>), ces doses correspondent à environ 3,5 et 7 fois la dose de 150 mg administrée chez l'être humain.

**Carcinogénicité :** On a mené trois études sur le pouvoir carcinogène du risédronate chez deux espèces (souris et rat). Les trois 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/m<sup>2</sup>). De même, on n'a constaté aucun signe de pouvoir carcinogène chez des souris mâles et femelles auxquelles on a administré quotidiennement, par gavage pendant 80 semaines, des doses ayant atteint jusqu'à 32 mg/kg/jour (5 fois la dose de 30 mg administrée chez l'être humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>).

**Mutagenèse :** Dans une série de sept tests sur le pouvoir mutagène *in vitro* et *in vivo*, le risédronate ne s'est pas révélé génotoxique. Un test *in vitro* d'aberrations chromosomiques sur des cellules d'ovaires de hamster chinois a donné des résultats faiblement positifs à des doses fortement cytotoxiques (> 675 mcg/ml). Toutefois, lorsque le test a été répété à des doses favorisant davantage la survie des cellules (300 mcg/ml), les résultats ont été négatifs 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/m<sup>2</sup>). Une réduction du taux d'implantation a été observée chez les femelles ayant reçu  $\geq 7,1$  mg/kg/jour (soit l'équivalent d'environ 2,3 fois, en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>), la dose de 30 mg/jour utilisée chez l'être humain).

Chez les rats mâles, une atrophie et une inflammation des testicules et des épидидymes ont été observées à la dose de 40 mg/kg/jour (soit, en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>), environ 13 fois la dose de 30 mg/jour administrée chez l'être humain). Une atrophie testiculaire a également été observée chez les rats mâles après 13 semaines de traitement oral à la dose de 16 mg/kg/jour (soit, en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>), environ 5,2 fois la dose de 30 mg/jour administrée chez l'être humain). Un blocage modéré, voire important, de la maturation des spermatozoïdes a été observé après 13 semaines de traitement chez les chiens mâles ayant reçu une dose orale de 8 mg/kg/jour (environ 8 fois, en mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle, la dose de 30 mg/jour administrée chez l'être humain). Ces manifestations ont eu tendance à s'aggraver avec l'augmentation des doses et la durée de l'exposition.

La survie des nouveau-nés a accusé une diminution chez les rates ayant reçu des doses orales  $\geq 16$  mg/kg/jour (soit l'équivalent d'environ 5,2 fois, en fonction de la surface corporelle (mg/m<sup>2</sup>), la dose de 30 mg/jour utilisée chez l'être humain) pendant la gestation. Une diminution

du poids corporel a été observée chez les nouveau-nés de mères traitées à la dose de 80 mg/kg (soit environ 26 fois la dose de 30 mg/kg administrée chez l'être humain, en fonction de la surface corporelle ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )). Chez les rates traitées pendant la gestation, une augmentation statistiquement significative du nombre de fœtus présentant une ossification incomplète des sternèbres ou du crâne a été observée à la dose de 7,1 mg/kg/jour (environ 2,3 fois, en fonction de la surface corporelle ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), la dose de 30 mg/kg/jour administrée chez l'être humain). L'ossification incomplète et les sternèbres non ossifiés étaient tous deux plus importants chez les petits des rates traitées par des doses orales  $\geq 16$  mg/kg/jour (environ 5,2 fois, en fonction de la surface corporelle ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), la dose de 30 mg/kg/jour administrée chez l'être humain). Un faible taux de fentes palatines a été observé chez les fœtus de rates ayant reçu des doses orales  $\geq 3,2$  mg/kg/jour (environ 1 fois, en fonction de la surface corporelle ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), la dose de 30 mg/kg/jour administrée chez l'être humain). La portée de ce résultat quant à l'utilisation du risédronate sodique chez l'être humain n'est pas connue. Aucun effet significatif sur l'ossification fœtale n'a été observé chez les lapines traitées par des doses orales allant jusqu'à 10 mg/kg/jour pendant la gestation (environ 6,7 fois, en fonction de la surface corporelle ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), la dose de 30 mg/kg/jour administrée chez l'être humain). Cependant, chez les lapines du groupe à 10 mg/kg/jour, 1 portée sur 14 a été avortée et 1 portée sur 14 a été mise bas prématurément.

Comme dans le cas d'autres bisphosphonates, l'administration de doses d'à peine 3,2 mg/kg/jour (environ 1 fois, en fonction de la surface corporelle ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ), la dose de 30 mg/kg/jour administrée chez l'être humain) pendant la période d'accouplement et durant 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 bisphosphonates 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).

### **Calcium :**

**Toxicité aiguë :** La  $DL_{50}$  du calcium (sous forme de gluconate de calcium) a été de 930 mg de calcium/kg chez les rates.

**Toxicité chronique :** Les rates qui ont reçu dans leur alimentation 5 mg de Ca/g sous forme d'hydrogénophosphate de calcium pendant 20 jours présentaient des reins significativement hypertrophiés.

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

**Carcinogénicité :** Aucune étude n'a été menée sur la carcinogénèse associée à la prise de calcium.

**Mutagenèse :** Selon un rapport publié, le carbonate de calcium a donné un résultat négatif dans un essai de mutagenèse mené sur *Salmonella typhimurium* (souches TA97 et TA102).

**Reproduction :** Les combinaisons de sels de calcium sont largement et considérablement utilisées en pratique clinique dans le monde entier depuis de nombreuses années. L'expérience clinique remplace généralement les données non cliniques documentées auparavant dans ces situations.

Dans une étude publiée, des augmentations modérées de l'apport de calcium alimentaire chez des rates au cours des 6 semaines précédant la gestation et pendant la gestation n'ont pas eu d'effet délétère sur la fertilité, ni sur la poursuite de la gestation. On n'a pas observé non plus de toxicité fœtale ou de tératogénicité.

## RÉFÉRENCES

1. Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA, Hodzman AB, Kendler DL, Siminoski KG, et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:228-51.
2. Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Safety* 1996 Mar;14(3):158-70.
3. Anon. Risedronate sodium. *Drugs of the Future* 1996;21(7):764-6.
4. Bekker P, Kylstra J, Altman R, Brown J, Johnston C, Lang R, et al. A multicenter study of risedronate for Paget's disease. 16th Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research. Sept 9-13 1994, Kansas City. *J Bone Mineral Res* 1994;Aug 9(Suppl 1):S292 (#B251).
5. Bekker P, Kylstra J, Altman R, Brown J, Johnston C, Lang R, et al. Risedronate reduces pain and disability of Paget's patients. XII<sup>th</sup> International Conference on Calcium Regulating Hormones Feb 14-19 1995, Melbourne, Australia. *Bone* 1995; Jan:16(Suppl 1):212S(#508).
6. Bekker P, Licata A, Harris S, Genant H, Charles P, Johnston C. Risedronate dose response in prevention of early postmenopausal bone loss [abstract]. 18<sup>th</sup> Ann Meet Amer Soc Bone Mineral Res; 1996 Sept 7-11; Seattle (WA): *J Bone Miner Res* 1996 Aug; 11(Suppl 1):S346(#M658).
7. Bekker PJ, McClung MR, Bensen W, Bolognese MA, Bonnick SL, Ettinger MP, et al. Risedronate is effective in increasing BMD in both early and late postmenopausal women with low bone mass [abstract]. 19<sup>th</sup> Ann Meet Amer Soc Bone Miner Res; 1997 Sept 10-14; Cincinnati (OH): *J Bone Miner Res* 1997b Aug;12(Suppl 1):S471(#S474).
8. Blank MA, Ems BL, Gibson GW, Myers WR, Phipps RJ, Smith PN. In a novel preclinical model, primary amino bisphosphonates show greater potential for gastric effects than a pyridinyl bisphosphonate [abstract]. *Bone* 1995;Dec 17(6):598.
9. Brown JP, Josse RG. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167 (Suppl 10: S1-S34).
10. Chines A, Bekker P, Clarke P, Hosking D. Reduction of bone pain and alkaline phosphatase in patients with severe Paget's disease of bone following treatment with risedronate. 18<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research Sept 7-11 1996, Seattle. *J Bone Mineral Res* 1996;Aug 11(Suppl 1):S371 (#M760).
11. Cohen S, Levy RM, Keller M, Doling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss - a twelve-month, multicenter,

- randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999a; 42:2309-18.
12. Cohen S, Werhja G, Levy R, Jencen D, Chines A, Reid D. Risedronate treatment increases bone mass in patients taking corticosteroids regardless of underlying condition or gender [abstract]. *Arthritis Rheum* 1999b;42 Suppl9:S287.
  13. Devogelaer JP, Hughes R, Laan R, Adami S, Reid D, Sacco-Gibson N, et al. Risedronate is effective and well-tolerated in patients on chronic corticosteroid therapy [abstract]. *Bone* 1998;23 Suppl 5:S480.
  14. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NFA, Gill C, Bax DE, Nagant DE, et al. A double-blind placebo-controlled study to determine the effects of risedronate on bone loss in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis. In: Papapoulos SE, Lips P, Pola HAP, Johnston CC, Delmas PD, editors. *Osteoporosis 1996 - Proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis*. Amsterdam: Elsevier;1996d:391-3.
  15. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. The National Academy Press. Washington, D.C. 1997. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309063507/html>.
  16. Homik JE, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells F, Adachi JD, et al. A meta-analysis on the use of bisphosphonates in corticosteroid-induced osteoporosis. *J Rheumatol* 1999;26:1148-57.
  17. Kylstra JW, Bekker PJ, Clements TL, Valentin Oprah A, Axelrod DW, Singer FR. Risedronate in resistant Paget's disease of bone. 11th International Conference on Calcium Regulating Hormones. April 24-29 1992, Florence Italy. *Bone Mineral* 1992; Apr 17(Suppl 1):209(#535).
  18. Lanza FL, Schwartz HI, Sahba B, Malaty M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, endoscopic study comparing the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae [abstract]. *J Bone Miner Res* 1999b;14 Suppl 1:S405.
  19. McClung MR, Bensen W, Bolognese MA, 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]. 19<sup>th</sup> Ann Meet Amer Soc Bone Mineral Res; 1997 Sept 10-14; Cincinnati (OH): *J Bone Miner Res* 1997 Aug;12(Suppl 1):S169(#P269).
  20. Mitchell DY, Vandenouweland FA, Heise MA, Salyers GC, Russell DA, Brezovic CP, et al. Effect of food on risedronate pharmacokinetics in healthy volunteers. 1994 American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting Nov 6-10 1994, San Diego. *Pharm Res* 1994; Oct;11(Suppl 10):S370 (PPDM 8151).

21. Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: Two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Feb;83 (2):396-402. 1989;15(9):389-96.
22. Perkins AC, Wilson CG, Frier M, Vincent RM, Blackshaw PE, Dansereau RJ, et al. Esophageal transit of risedronate cellulose-coated tablet and gelatin capsule formulations. *Int J Pharm* 1999c;186:169-75.
23. Reginster JY, Lecart MP. Efficacy and safety of drugs for Paget's disease of bone. *Bone* 1995;Nov:17(Suppl 5):485S-8S.
24. Reid DM. The role of risedronate in the management of postmenopausal and corticosteroid-induced osteoporosis: an initial assessment. *Today's Therapeutic Trends* 1999b;17:159-366.
25. Reid D, Cohen S, Pack S, Chines A, Ethgen D. Risedronate is an effective and well-tolerated therapy in both the treatment and prevention of corticosteroid-induced osteoporosis [abstract]. *Bone* 1998a;23 Suppl 5:S402.
26. Reid D, Cohen S, Pack S, Chines A, Ethgen D. Risedronate reduces the incidence of vertebral fractures in patients on chronic corticosteroid therapy [abstract]. *Arthritis Rheum* 1998b;41 Suppl 9:S136.
27. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004 May; 62(5):527
28. Shadmany SA, Kloos RT. Risedronate in osteoporosis or osteopenia after alendronate intolerance [abstract]. *Proceedings of the 81<sup>st</sup> Annual Meeting of the Endocrine Society, Endo '99;1999 June 12-15;San Diego, California; p 442.*
29. Sietsema WK, Ebetino FH, Salvagno AM, Bevan JA. Antiresorptive dose-response relationships across three generations of bisphosphonates. *Drugs Exp Clin Res* 1989;15(9):389-96.
30. Singer FR, Clements TL. Risedronate in resistant Paget's disease of bone. 14<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research. Sept 30-Oct 4 1992, Minneapolis. *J Bone Mineral Res* 1992;Aug:7(Suppl 1):S291 (#793).
31. Étude comparative, croisée, à dose unique, sur la biodisponibilité du risédronate sodique en comprimés à 35 mg menée chez des volontaires à jeun. Terminée le 14 février 2005. Données internes de Teva Canada Limitée.
32. Monographie d'Actonel<sup>®</sup> Plus Calcium, Warner Chilcott Canada Co. N<sup>o</sup> de contrôle : 160238. Date de révision : 19 février 2013.

33. Monographie d'Actonel<sup>®</sup>, Warner Chilcott Canada Co. N<sup>o</sup> de contrôle : 205107. Date de révision : 3 août 2017.

## **VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE EFFICACE ET SANS DANGER**

### **RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS**

#### **Pr TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM**

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

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM.

#### **À quoi TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM sert-il?**

- Ce médicament sert à traiter et à la prévenir l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

#### **Comment TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM agit-il?**

TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM est une association de comprimés TEVA-RISEDRONATE (risédronate sodique monohydraté) et de comprimés de carbonate de calcium.

Chez les personnes atteintes d'ostéoporose, le corps détruit plus d'os qu'il n'en remplace. Cela 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 peuvent se solder par une courbure du dos, une diminution de la taille ou des maux de dos. TEVA-RISEDRONATE ralentit la raréfaction osseuse, ce qui aide à diminuer le risque de fracture. Chez plusieurs personnes, TEVA-RISEDRONATE aide à augmenter la densité osseuse.

TEVA-RISEDRONATE n'est pas un médicament destiné à soulager la douleur. Pour cela, votre médecin vous recommandera ou vous prescrira un agent spécifique.

Le carbonate de calcium fournit à votre organisme le calcium nécessaire pour durcir les os nouvellement formés.

On ignore quelle devrait être la durée du traitement de l'ostéoporose par TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM. Demandez donc à votre médecin, en temps opportun, si TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM convient toujours à votre situation.

#### **Quels sont les ingrédients de TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM?**

Ingrédients médicinaux :

Risédronate sodique, calcium (sous forme de carbonate).

Ingrédients non médicinaux :

TEVA-RISEDRONATE : amidon, amidon prégélifié, lactose monohydraté, silice colloïdale, stéarate de magnésium, stéaryl fumarate de sodium et pellicule d'enrobage contenant : AD&C jaune n° 6/ jaune soleil FCF

sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylène glycol, polysorbate.

**Calcium** : acide stéarique d'origine végétale, AD&C bleu n° 2, alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, sorbitol, stéarate de magnésium d'origine végétale et talc.

**TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM associe des comprimés TEVA-RISEDRONATE et des comprimés de carbonate de calcium dans un emballage duo. Il se présente sous forme de cure de traitement mensuelle (28 jours). Chaque boîte contient quatre plaquettes alvéolées de comprimés de calcium à 500 mg (4 × 6) et une plaquette alvéolée de comprimés TEVA-RISEDRONATE à 35 mg (1 × 4).

**Vous ne devez pas employer TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM si :**

- vous faites de l'hypocalcémie (faible taux de calcium dans le sang);
- vous faites de l'hypercalcémie (taux élevé de calcium dans le sang);
- vous êtes allergique à TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM ou à l'un de ses ingrédients (voir ci-dessous).

**Pour éviter d'avoir des effets secondaires et vous assurer de bien utiliser ce médicament, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM. Informez-le de tous vos troubles ou problèmes de santé, et plus particulièrement des circonstances ci-dessous :**

- vous avez ou avez déjà eu des problèmes à avaler ou des troubles de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac);
- vous avez ou avez déjà eu des troubles gastriques ou des problèmes digestifs;
- vous avez ou avez déjà eu une maladie affectant les reins;
- vous ne pouvez pas vous tenir debout ou vous asseoir en position verticale pendant au moins 30 minutes (voir Comment prendre TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM);
- vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- vous présentez l'un des facteurs de risque suivants : cancer, diabète, chimiothérapie, radiothérapie de la tête et du cou, affaiblissement du système immunitaire (immunodépression), mauvaise hygiène buccodentaire, corticothérapie ou prise d'inhibiteurs de l'angiogenèse (médicaments qui ralentissent la formation de nouveaux vaisseaux sanguins);
- vous présentez ou avez déjà présenté de la douleur, de l'enflure ou un engourdissement à la mâchoire, un déchaussement de dents ou d'autres symptômes buccodentaires;
- vous avez des plaies buccales, ce qui pourrait entraîner une ostéonécrose de la mâchoire.

**Votre médecin pourrait aussi vérifier si :**

- vous fumez;
- vous avez ou avez déjà eu une maladie dentaire ou gingivale;
- vous portez une prothèse dentaire mal ajustée;
- vous souffrez également d'autres problèmes de santé importants, comme une diminution du taux de globules rouges (appelée *anémie*) ou un trouble de la coagulation (sang qui ne forme pas de caillots de la manière habituelle).

Votre médecin pourrait vous indiquer de cesser de prendre TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM jusqu'à ce toutes vos plaies buccales soient guéries.

### **Autres mises en garde à connaître :**

Votre médecin devra examiner votre bouche et pourrait vous demander de consulter votre dentiste avant de commencer à prendre TEVA-RISEDRONATE. Toute intervention dentaire doit être effectuée avant que vous ne commenciez à recevoir un traitement par TEVA-RISEDRONATE. Prenez grand soin de vos dents et gencives et faites-vous examiner régulièrement par le dentiste pendant le traitement par TEVA-RISEDRONATE.

**Veillez indiquer à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.**

### **Les produits suivants pourraient interagir avec TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM :**

Certaines vitamines, certains compléments minéraux ainsi que les antiacides peuvent contenir des substances qui peuvent empêcher votre organisme d'absorber la composante TEVA-RISEDRONATE de TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM. Ces produits, qui contiennent du calcium, du magnésium, de l'aluminium ou du fer, ne doivent pas être pris en même temps que TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM mais plutôt à un autre moment de la journée. Demandez à votre professionnel de la santé quand et comment les prendre.

La prise simultanée de TEVA-RISEDRONATE et de corticostéroïdes ou d'anticancéreux peut augmenter le risque de problèmes touchant la mâchoire (ostéonécrose de la mâchoire).

Avant de prendre des analgésiques, comme l'AAS ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, parlez-en à votre médecin, car ces produits peuvent causer des problèmes d'estomac.

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

### **Dose habituelle :**

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

TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM procure 500 mg de calcium élémentaire pendant 6 jours par semaine. Il est destiné à augmenter votre apport de calcium afin que vous puissiez atteindre l'apport quotidien recommandé de 1200 à 1500 mg de calcium élémentaire provenant des aliments et des suppléments. La quantité de calcium contenue dans ce produit n'est pas assez élevée pour combler à elle seule vos besoins quotidiens. Consultez votre médecin pour savoir si vous obtenez suffisamment de calcium de votre alimentation et des suppléments que vous prenez. Les autres médicaments contenant aussi du calcium (p. ex. multivitamines, antiacides) doivent être pris à des moments différents de la journée, avec des aliments. Tout médicament contenant du calcium doit être pris à un autre moment de la journée que TEVA-RISEDRONATE.

TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM ne contient pas de vitamine D. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour savoir si vous devriez prendre un supplément de vitamine D.

### **Comment prendre TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM :**

#### ***Comprimés TEVA-RISEDRONATE (de couleur orange)***

Choisissez un jour de la semaine pour prendre votre comprimé TEVA-RISEDRONATE orange. Ce jour-là, sitôt levé, prenez un comprimé TEVA-RISEDRONATE avec de l'eau ordinaire avant de manger ou de boire quoi que ce soit d'autre. Après avoir pris votre comprimé TEVA-RISEDRONATE, attendez au moins 30 minutes avant de

manger ou de boire quoi que ce soit, à moins qu'il s'agisse d'eau ordinaire. Vous pouvez prendre de l'eau ordinaire en tout temps.

### ***Directives pour toutes les options posologiques***

- Prenez le comprimé avec au moins ½ tasse (120 mL) d'eau ordinaire. Ne prenez pas le comprimé avec du café, du thé, du lait ou du jus; ceux-ci peuvent empêcher votre organisme d'absorber TEVA-RISEDRONATE.
- Avalez le comprimé entier – vous ne devez pas mâcher le comprimé ni attendre sa dissolution.
- Ne vous allongez pas pendant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament. Vous pouvez cependant vous asseoir, rester debout ou vaquer à vos occupations quotidiennes, comme lire votre journal, faire un tour dehors, etc.

### ***Comprimés de calcium (de couleur bleue)***

- Prenez 1 comprimé bleu chacun des 6 autres jours de la semaine où vous ne prenez pas les comprimés TEVA-RISEDRONATE orange. Les comprimés de calcium doivent être pris avec de la nourriture.

Ces recommandations visent à faire en sorte que TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM agisse correctement et à diminuer les risques d'irritation de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac).

### **Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de comprimés orange TEVA-RISEDRONATE, buvez un grand verre de lait. Ne vous faites pas vomir. Communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez pas de symptômes. Si vous prenez trop de comprimés de calcium bleus à la fois, cessez le traitement et consultez un médecin.

### **Dose oubliée :**

***Comprimés TEVA-RISEDRONATE (orange) :*** Si vous avez oublié votre dose le jour où vous êtes censé la prendre, prenez tout simplement 1 comprimé le jour où vous vous apercevez de votre oubli. Ne prenez pas de comprimé de calcium ce jour-là. Ensuite, poursuivez votre traitement habituel en prenant 1 comprimé le jour de la semaine que vous aviez initialement choisi. Ne prenez pas 2 comprimés le même jour. Prenez simplement 1 comprimé comme vous auriez normalement dû le faire et reprenez votre traitement hebdomadaire.

***Comprimés de calcium (bleus) :*** Si vous avez oublié de prendre votre dose, prenez simplement 1 comprimé le jour suivant. Ne doublez pas la prochaine dose (c'est-à-dire ne prenez pas 2 comprimés le même jour). Si le jour où vous vous rendez compte de votre oubli est le jour où vous devriez normalement prendre TEVA-RISEDRONATE, ne prenez pas le comprimé de calcium oublié.

Mettez au rebut tout comprimé de calcium inutilisé à la fin de la semaine.

### **Effets secondaires possibles de TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM**

Les effets secondaires suivants ne sont que quelques-uns de ceux que vous pourriez ressentir à la prise de TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM. Si vous éprouvez un autre effet secondaire que ceux qui figurent ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les médicaments tels que TEVA-RISEDRONATE peuvent causer des problèmes au niveau de l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac) et des intestins, y compris la formation d'ulcères. Si vous avez des problèmes comme de la difficulté à avaler, des brûlures d'estomac, des douleurs thoraciques ou des selles

sanguinolentes, cessez de prendre TEVA-RISEDRONATE et informez-en votre médecin immédiatement. Rappelez-vous que vous devez prendre TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM conformément à ses directives.

Les effets indésirables signalés le plus souvent avec TEVA-RISEDRONATE sont la douleur abdominale, les brûlures d'estomac et les nausées.

TEVA-RISEDRONATE peut causer des douleurs dans les os, les articulations et les muscles, mais celles-ci sont rarement intenses.

Le carbonate de calcium peut causer de la constipation, de la flatulence, des nausées, des douleurs abdominales et des ballonnements.

Les patients qui ont reçu TEVA-RISEDRONATE ou d'autres médicaments appartenant à cette classe ont signalé les effets suivants :

- blessures à la mâchoire ne guérissant pas (rares cas);
- fractures inhabituelles de l'os de la cuisse (très rares cas). Consultez votre médecin si vous ressentez une douleur nouvelle ou inhabituelle dans la hanche, l'aîne ou la cuisse.
- Consultez votre médecin si vous ressentez une douleur persistante dans la bouche, les dents ou la mâchoire. Faites de même si vos gencives ou votre bouche ont du mal à guérir.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez sans tarder des soins médicaux
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>Fréquent</b>			
Douleurs osseuses, articulaires ou musculaires	√		
Douleurs abdominales	√		
<b>Peu fréquent</b>			
Douleur, rougeur ou enflure oculaires; sensibilité à la lumière, diminution de la vue			√
<b>Rare</b>			
Langue douloureuse		√	
Problèmes de mâchoire (ostéonécrose). Engourdissement ou sensation de lourdeur dans la mâchoire; gencives qui guérissent mal; dent qui se déchausse; os saillant dans la bouche; plaies dans la bouche; écoulement; sécheresse buccale; enflure des gencives; infections; mauvaise haleine; douleur à la bouche, aux dents ou à la mâchoire.		√	
<b>Très rare</b>			
Réactions allergiques ou cutanées telles que : urticaire, éruption cutanée (avec ou sans cloques), enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge,			√

difficulté à avaler ou douleur lors de la déglutition, difficultés respiratoires			
Douleur inhabituelle ou nouvelle dans la hanche ou la cuisse		√	
Symptômes d'hypocalcémie, comme des engourdissements, des picotements ou des spasmes musculaires		√	

Si vous présentez un symptôme incommodant ou un effet secondaire qui n'est pas mentionné ci-dessus ou qui s'aggrave au point de gêner vos activités quotidiennes, adressez-vous à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

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

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

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

### **Conservation :**

- Conservez TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM ainsi que tous les autres médicaments hors de la portée et de la vue des enfants.
- Laissez les comprimés dans leur contenant d'origine et gardez-les à la température ambiante (15 °C à 30 °C) et à l'abri de la lumière. Ne conservez pas de comprimés périmés ou dont vous n'avez plus besoin.

### **Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-RISEDRONATE/CALCIUM :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements destinés aux patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en faisant parvenir un courriel à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

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

Dernière révision : 29 mars 2018