

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

^{Pr}**pms-RISEDRONATE**

Comprimés de risédronate sodique

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

USP

Bisphosphonates

PHARMASCIENCE INC.
6111 Ave. Royalmount
Montréal, Québec
H4P 2T4

www.pharmascience.com

Numéro de contrôle de la présentation : 269451

Date of Initial Authorization
27 juillet 2010

Date de révision:
1 février 2023

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

S.O.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Personnes âgées	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes	11
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1 Aperçu des effets indésirables	12
8.2 Effets indésirables du médicament survenus au cours des essais cliniques.....	12
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	16
8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	16
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	17
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	17
9.3 Interactions médicament-comportement.....	17
9.4 Interactions médicament-médicament.....	17
9.5 Interactions médicament-aliment.....	19
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	20
9.7 Interactions médicament épreuves de laboratoire	20

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
10.1 Mode d'action.....	20
10.2 Pharmacodynamie	20
10.3 Pharmacocinétique	23
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	25
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	26
14 ÉTUDES CLINIQUES	28
14.1 Études cliniques par indication	28
14.3 Étude comparative de biodisponibilité	41
15 MICROBIOLOGIE.....	42
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	43
17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	45

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

pms-RISEDRONATE (risédronate sodique) est indiqué pour:

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

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

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

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

L'emploi de pms-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 ossature fine, la race blanche ou asiatique et une ménopause précoce sont associés à un risque accru d'ostéoporose et de fracture.

Restrictions d'emploi importantes : La durée optimale du traitement n'a pas été établie. Il faut réévaluer périodiquement la nécessité du traitement continu. Voir 4 [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 64 ans) : Dans les études portant sur le traitement de l'ostéoporose postménopausique, de 26% à 46 % des patientes étaient âgées entre 65 et 75 ans et de 10% à 23 % avaient plus de 75 ans. Lors de ces études, on n'a observé aucune différence globale quant à l'efficacité ou à l'innocuité entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes (< 65 ans). Voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

pms-RISEDRONATE est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité au risedronate sodique, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- en cas d'hypocalcémie. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Les patients doivent recevoir un supplément de calcium et de vitamine D si l'apport alimentaire est insuffisant. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- **Pour toutes les indications et les posologies** : Il est important que les patients soient informés d'accorder une attention particulière aux recommandations posologiques, car le défaut de s'y conformer pourrait nuire aux avantages cliniques du traitement.
- **Traitement de l'ostéoporose postménopausique** : Les schémas posologiques recommandés sont une dose hebdomadaire (35 mg 1 fois par semaine), ou une dose mensuelle (1 comprimés à 150 mg 1 fois par mois, au même jour du calendrier chaque mois) par voie orale.
- **Prévention de l'ostéoporose postménopausique** : Les schémas posologiques recommandés sont une dose hebdomadaire (35 mg une fois par semaine) ou mensuelle (1 comprimé de 150 mg 1 fois par mois, le même jour du calendrier chaque mois), par voie orale.
- **Traitement de l'ostéoporose chez les hommes, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse** : La posologie recommandée est une dose hebdomadaire (35 mg, 1 fois par semaine, par voie orale).

- **Insuffisance rénale** : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est ≥ 30 mL/min, ni chez les personnes âgées. L'emploi du risédronate sodique n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min).
- **Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.
- **Personnes âgées** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. Voir [1.2 Personnes âgées](#).

4.4 Administration

- pms-RISEDRONATE doit être pris à jeun au moins 30 minutes avant d'ingérer le premier aliment, la première boisson (en dehors de l'eau ordinaire) ou tout autre médicament de la journée. Les aliments, les médicaments et les boissons (autres que l'eau ordinaire) peuvent nuire à l'absorption pms-RISEDRONATE (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#); et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Chaque comprimé de pms-RISEDRONATE doit être avalé entier alors que les patients sont en position verticale, avec suffisamment d'eau ordinaire (≥ 120 mL) pour faciliter le transit du médicament jusqu'à l'estomac.
- Les patients qui prennent pms-RISEDRONATE ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- Les comprimés de pms-RISEDRONATE ne doivent pas être mâchés ni coupés ni écrasés (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Les médicaments contenant des cations polyvalents (p. ex., calcium, magnésium, aluminium et fer) peuvent nuire à l'absorption de pms-RISEDRONATE. Par conséquent, les autres médicaments doivent être administrés à un autre moment de la journée que pms-RISEDRONATE.
- La durée optimale du traitement de l'ostéoporose par des bisphosphonates n'a pas été établie. La nécessité d'un traitement continu doit être réévaluée périodiquement chez chaque patient en fonction des bienfaits et des risques potentiels de pms-RISEDRONATE.

4.5 Dose oubliée

Dose hebdomadaire : Les patients doivent être informés que s'ils omettent une dose de pms-RISEDRONATE à 35 mg le jour prévu, ils devraient prendre 1 comprimé de pms-RISEDRONATE le jour où ils constatent leur oubli. Par la suite, ils prendront leur comprimé le jour habituel, revenant ainsi à leur schéma de traitement initial de 1 comprimé, 1 fois par semaine, le jour

initialement désigné. Les patients ne doivent pas prendre 2 comprimés le même jour.

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

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

5 SURDOSAGE

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

Du lait ou des antiacides contenant du calcium, du magnésium et de l'aluminium peuvent être ingérés pour lier pms-RISEDRONATE et réduire l'absorption du médicament. En cas de surdosage important, on peut envisager d'éliminer le médicament non absorbé par lavage gastrique, pourvu que ce dernier soit réalisé dans un délai de 30 minutes suivant l'ingestion. Les modalités habituellement efficaces dans le traitement de l'hypocalcémie, y compris l'administration de calcium par voie intraveineuse, devraient ramener le taux de calcium ionisé à la normale et soulager les signes et les symptômes d'hypocalcémie.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicamenteux
Orale	Comprimés / 35 mg et 150 mg	35 mg : Amidon prégélifié, polyalcool de vinyle, polyéthylèneglycol/Macrogol, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, fumarate de stéaryle sodique, glycolate d'amidon sodique, maltodextrine, mannitol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, povidone et talc. 150 mg: AD&C Bleu #2 carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polyéthylène glycol/Macrogol, silice et stéarate de magnésium.

Description

35 mg : Les comprimés pms-RISEDRONATE à 35 mg orange, en forme de capsule modifiée et pelliculé, portent l'inscription « RS » d'un côté et « 35 » de l'autre.

35 mg : Les comprimés pms-RISEDRONATE à 35 mg disponibles dans des flacons PEHD de 30 comprimés et sous forme de plaquettes alvéolées de 4 comprimés.

150 mg: Les comprimés pms-RISEDRONATE à 150 mg bleus, en forme d'une capsule modifiée, et pelliculé, portent l'inscription «RS» d'un côté et «150» de l'autre.

150 mg: Les comprimés pms-RISEDRONATE à 150 mg disponibles dans des flacons PEHD de 30 comprimés et sous forme de plaquettes alvéolées de 1 comprimé.

Ingrédient médicinal :

35 mg : chaque comprimé pelliculé de pms-RISEDRONATE pour administration orale, contient l'équivalent de 35 mg de risédronate sodique anhydre sous la forme hémipentahydratée avec une petite quantité de forme monohydratée.

150 mg : chaque comprimé pelliculé de pms-RISEDRONATE pour administration orale contient l'équivalent de 150 mg de risédronate sodique anhydre sous la forme hémipentahydratée avec une petite quantité de forme monohydratée.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Il est important pour tous les patients de prendre suffisamment de calcium et de vitamine D. pms-RISEDRONATE doit être pris à jeun, au moins 30 minutes avant d'ingérer le premier aliment de la journée. Des directives posologiques complètes ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#); et [4.4 Administration](#)) sont données plus loin pour vous permettre d'administrer correctement pms-RISEDRONATE.

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 8.1 Aperçu des effets indésirables](#)). Comme l'administration de certains bisphosphonates a été associée à une œsophagite et à des ulcères de l'œsophage, les patients doivent prendre le pms-RISEDRONATE en position verticale (c.-à-d. assis ou debout) avec suffisamment d'eau ordinaire (≥ 120 mL), pour faciliter le passage dans l'estomac et réduire au minimum le risque de survenue de telles réactions. Les patients ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament. Les professionnels de la santé doivent particulièrement faire preuve de vigilance et souligner l'importance des recommandations posologiques aux patients ayant des antécédents de troubles œsophagiens (p. ex., inflammation, rétrécissement, ulcère ou troubles de la motilité).

Surveillance et analyses de laboratoire

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

Appareil locomoteur

Ostéonécrose de la mâchoire : Les rapports de pharmacovigilance indiquent des cas d'ostéonécrose de la mâchoire chez des patients traités par des bisphosphonates oraux et intraveineux, y compris, mais sans s'y limiter, chez des patients atteints de cancer recevant un traitement ou chez des patients ayant reçu un traitement dentaire effractif, comme un

traitement de canal ou l'extraction d'une dent (voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)).

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

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

Les éléments suivant devraient être pris en compte lors de l'évaluation du risque qu'un patient développe une ostéonécrose de la mâchoire :

- Puissance des médicaments qui inhibent la résorption osseuse (risque plus élevé pour les composés très puissants);
- Voie d'administration (un risque plus élevé existe dans le cas d'une administration parentérale);
- Dose cumulative de médicaments contre la résorption osseuse;
- Maladies concomitantes (p. ex., anémie, coagulopathies) et tabagisme;
- Maladie parodontale, dentiers ou prothèses dentaires mal ajustés, 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 les patients traités par des bisphosphonates. Ces fractures peuvent se produire n'importe où dans le corps du fémur, juste au-dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la saillie sus-condylienne; elles ont une orientation transversale ou oblique courte, sans signes probants de comminution osseuse.

Les fractures fémorales atypiques surviennent le plus souvent après un léger traumatisme ou en l'absence de traumatisme dans la région atteinte. Elles peuvent se produire de façon bilatérale. De nombreux patients signalent des douleurs prodromiques dans la région atteinte, qui se manifestent habituellement sous forme d'une douleur sourde et permanente au niveau

de la cuisse quelques semaines ou quelques mois avant la fracture complète. Il a également été signalé que ces fractures guérissaient mal.

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

Douleur musculosquelettique : La surveillance postcommercialisation indique que des douleurs osseuses, articulaires ou musculaires graves et occasionnellement incapacitantes ont été signalées chez des patients prenant des bisphosphonates (voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)). Le délai d'apparition des symptômes variait d'un jour à quelques mois après le début de la prise du médicament. Chez la plupart des patients, les symptômes ont cessé après l'arrêt du médicament. Chez un sous-groupe de patients, les symptômes sont réapparus lorsqu'on a recommencé la prise du même médicament ou d'un autre bisphosphonate. Envisagez l'arrêt du traitement si des symptômes graves surviennent.

Fonction visuelle

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

Fonction rénale

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

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

7.1.2 Femmes qui allaitent

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

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Dans les études portant sur le traitement de l'ostéoporose par le risédronate sodique, 26 à 46 % des patients étaient âgés de 65 à 75 ans et 10 à 23 % avaient plus de 75 ans. Lors de ces études, on n'a observé aucune différence globale quant à l'efficacité ou à l'innocuité entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes (< 65 ans). Voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

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 [4.4 Administration](#).

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

8.2 Effets indésirables du médicament survenus au cours des essais cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets

indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approbation des taux en contexte réel.

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

Dans le [Tableau 2](#), on énumère les événements indésirables considérés comme possiblement ou probablement liés à la prise du médicament chez ≥ 1 % des patientes traitées par risédronate sodique à raison de 5 mg par jour lors des essais de phase III sur l'ostéoporose postménopausique. On a mis fin au traitement pour cause d'événements indésirables graves chez 5,5 % des patientes ayant reçu du risédronate sodique à raison de 5 mg par jour et chez 6,0 % des patientes sous placebo.

Tableau 2 : Événements indésirables liés au médicament*, signalés chez ≥ 1 % des patientes traitées par risédronate sodique à 5 mg par jour lors des essais de phase III sur l'ostéoporose postménopausique

	Risédrónate sodique à 5 mg N = 1742 (%)	Placebo N = 1744 (%)
Ensemble de l'organisme		
Douleurs abdominales	4,1	3,3
Céphalées	2,5	2,3
Asthénie	1,0	0,7
Appareil digestif		
Dyspepsie	5,2	4,8
Nausées	4,8	5,0
Constipation	3,7	3,6
Diarrhée	2,9	2,5
Flatulences	2,1	1,8
Gastrite	1,1	0,9
Peau et annexes		
Éruption cutanée	1,4	0,9
Prurit	1,0	0,5

* Considéré 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 à l'administration quotidienne de risédronate sodique à 5 mg dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, les profils d'innocuité et de tolérabilité ont été similaires, dans l'ensemble, pour les 2 schémas posologiques par voie orale.

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

Dans l'étude multicentrique à double insu d'une durée de 1 an comparant le traitement par risédronate sodique à 35 mg (1 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, 1,5 % des patientes du groupe recevant du risédronate sodique à 35 mg (1 fois par semaine) et 0,7 % des patientes du groupe placebo ont présenté une arthralgie. Le profil d'innocuité global observé dans cette étude n'a démontré aucune différence significative entre les traitements par risédronate sodique à 5 mg (1 fois par jour) et par risédronate sodique à 35 mg (1 fois par semaine).

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

Des symptômes compatibles avec la réaction inflammatoire aiguë ont été signalés. En se basant sur le signalement de l'un ou l'autre des 33 symptômes compatibles avec la réaction inflammatoire aiguë (sans notion d'imputabilité) survenant dans les 3 premiers jours suivant la

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

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

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

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

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

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

cette population aux prises avec des symptômes ont été semblables parmi les différents groupes (risédronate sodique: 39 %; placebo : 51 %).

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

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

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

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

- Troubles oculaires : iritis (0,1 % à 1,0 %)
- Troubles gastro-intestinaux : duodénite (0,1 % à 1,0 %), glossite (< 0,1 %)
- Investigations : anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques (< 0,1 %).

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'études cliniques

De faibles diminutions asymptomatiques des concentrations sériques de calcium et de phosphore ont été observées chez certains patients. Des élévations asymptomatiques des concentrations de parathormone (PTH) ont été notées chez certains patients prenant des comprimés de risédronate sodique à libération lente. Voir [10.2 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 du patient n'a pas été établie.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

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

Appareil locomoteur et tissus conjonctifs : Fracture de la diaphyse fémorale dite « à faible énergie », ostéonécrose de la mâchoire. Voir [Appareil locomoteur](#).

Fonction visuelle : Conjonctivite, épisclérite, iritis, sclérite et uvéite. Voir [Fonction visuelle](#).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

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

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec les comportements n'a été déterminée.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Les médicaments mentionnés dans le [Tableau 3](#) proviennent de rapports de cas d'interaction médicamenteuse ou encore d'interactions prévisibles en raison de l'ampleur attendue et de la

gravité de l'interaction (c.-à-d. celles qui sont établies comme étant contre-indiquées).

Tableau 3 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Denomination commune	Source des donnees	Effet	Commentaire clinique
Antiacides et suppléments de calcium contenant des cations polyvalents (comme le calcium, le magnésium, l'aluminium et le fer)	EC/T	Interférence avec l'absorption du risédronate sodique.	Ces médicaments doivent donc être administrés à un autre moment de la journée que pms-RISEDRONATE (voir 4.4 Administration).
Hormonothérapie substitutive (HTS)	EC	Pas d'effet clinique significative pour risédronate sodique	Si approprié, pms-RISEDRONATE peut être utilisé en même temps qu'une hormonothérapie substitutive (voir Administration en concomitance avec une hormonothérapie substitutive).
Antagonistes des récepteurs H ₂ (anti-H ₂) et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	EC	Parmi les utilisateurs d'anti-H ₂ et d'IPP, l'incidence des événements indésirables des voies digestives supérieures a été comparable entre les patients traités par risédronate sodique et ceux qui ont reçu un placebo.	Au sein du groupe de plus de 5 700 patients ayant pris part aux études de phase III sur l'emploi du risédronate sodique à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 21 % utilisaient des anti-H ₂ et/ou des IPP.
		L'incidence des effets indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable chez les utilisateurs d'anti-H ₂ et d'IPP, que leur traitement ait été hebdomadaire ou quotidien.	Par ailleurs, dans l'essai de 1 an au cours duquel on a comparé les posologies hebdomadaire et quotidienne du risédronate sodique chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, au moins 9 % des participantes faisaient usage d'anti-H ₂ ou d'IPP, et ce, tant dans le

Denomination commune	Source des donnees	Effet	Commentaire clinique
			groupe recevant 35 mg, 1 fois par semaine, que dans le groupe recevant 5 mg par jour.
Inhibiteurs de l'angiogenèse	T	Ostéonécrose de la mâchoire	L'administration concomitante de risédronate sodique et d'un inhibiteur de l'angiogenèse peut augmenter le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. La prudence est donc de mise. Les patients qui prennent un inhibiteur de l'angiogenèse doivent subir un examen dentaire avant de commencer un traitement par le pms-RISEDRONATE (voir Appareil locomoteur).

Legende – EC : étude clinique; T : Théorique

Au sein du groupe de plus de 5 700 patients 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, 31 % ont dit faire usage d'AAS et 48 % ont dit prendre des AINS. Parmi ces utilisateurs d'AAS ou d'AINS, l'incidence d'événements indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable entre les patients traités par risédronate sodique et ceux qui ont reçu un placebo.

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

Lors d'une étude d'une durée de 1 an au cours de laquelle on a comparé risédronate sodique 150 mg 1 fois par mois à risédronate sodique 5 mg par jour chez des femmes ménopausées, 46 % (150 mg) des patientes ont dit prendre de l'AAS ou des AINS. Chez ces utilisatrices d'AAS ou d'AINS, l'incidence d'événements indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable entre les groupes traités par risédronate sodique, que leur traitement ait été mensuel ou quotidien.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les avantages cliniques peuvent être compromis si pms-RISEDRONATE n'est pas pris à jeun. [Voir 4.4 Administration](#) pour obtenir des renseignements concernant la posologie du médicament.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament 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 visant précisément le risédronate sodique.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

10.2 Pharmacodynamie

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

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

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

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

Lors d'études évaluant l'administration hebdomadaire et l'administration mensuelle de risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées, on a observé des baisses régulières du taux des marqueurs de la résorption osseuse (environ 50-60 %) et de l'ostéof ormation (environ 30-40 %) pour les deux régimes posologiques après 12 mois.

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

Lors de 2 essais de 1 an sur le traitement de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées ayant permis de comparer l'administration de risédronate sodique à 35 mg 1 fois par semaine et du risédronate sodique 150 mg 1 fois par mois respectivement, au risédronate sodique à 5 mg par jour, les variations moyennes du calcium, du phosphate et de la PTH sériques par

rapport aux valeurs de départ ont été similaires pour chacun des schémas posologiques

intermittents lorsque comparés au schéma posologique quotidien.

En accord avec les effets du risédronate sodique sur les marqueurs biochimiques du renouvellement osseux, des doses orales quotidiennes de seulement 2,5 mg ont produit des augmentations significatives et liées à la dose de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire (risédronate sodique à 2,5 mg : de 3% à 3,7 %; risédronate sodique à 5 mg: de 4% à 4,5 %) après 12 mois de traitement dans des essais de grande envergure portant sur l'ostéoporose postménopausique. On a également observé, sur la même période, une réponse liée à la dose en mesurant la DMO du col fémoral (risédronate sodique à 2,5 mg : de 0,7% à 0,9 %; risédronate sodique à 5 mg : de 1,5% à 2 %). Lors de 2 essais de 1 an sur l'administration hebdomadaire et mensuelle du risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes postménopausées comparant risédronate sodique à 35 mg une fois par semaine et risédronate sodium 150 mg 1 fois par mois respectivement, au risédronate sodique à 5 mg par jour, les variations moyennes par rapport aux valeurs de départ au chapitre de la DMO de la colonne lombaire, de tout le fémur proximal, du col fémoral et du grand trochanter se sont révélées similaires pour chacun des schémas posologiques intermittents lorsque comparés au schéma posologique quotidien. Voir [Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées](#).

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

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du risédronate sodique

	C_{\max} (ng/mL)	T_{\max} (h)	$t_{1/2}, z$ (h)	ASC _{0-∞} (ng*h/mL)	Clairance (L/h/kg)	V_z (L/kg)
Comprimé à 35 mg; dose multiple ^a , état d'équilibre	10,6	0,49	nd	53,3	12,9	nd
Comprimé à 150 mg, dose unique	74,8 ^b	0,66 ^b	349,6 ^b	332,4 ^b	6,94 ^b	3118 ^b

a administré de manière hebdomadaire.

b moyenne géométrique

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

V_z est le volume final de distribution non corrigé pour la biodisponibilité.

nd non déterminé.

Absorption

À la suite de l'administration d'une dose orale du comprimé pelliculé, l'absorption, qui intéresse l'ensemble des voies digestives supérieures, est relativement rapide ($t_{\max} \sim 1$ heure).

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

Distribution

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

Élimination

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

Populations particulières et états pathologiques

- **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.
- **Polymorphisme génétique** : Il n'existe aucune donnée.
- **Origin ethnique** : Les différences pharmacocinétiques attribuables à la race n'ont pas été étudiées.
- **Insuffisance hépatique** : On ne s'est livré à aucune étude pour évaluer l'innocuité ou l'efficacité du risédronate chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique. Le risédronate n'est pas métabolisé dans les préparations hépatiques de rat, de chien et d'humain. D'infimes quantités (< 0,1 % de la dose intraveineuse) du médicament sont excrétées dans la bile chez le rat. Il est donc peu probable qu'il faille modifier la dose chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale** : Le risédronate est excrété intact principalement par les reins. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine > 30 mL/min). On estime que l'exposition au risédronate augmente de 44 % chez les patients dont la clairance de la créatinine est de 20 mL/min. L'emploi de pms-RISEDRONATE n'est pas recommandé chez les patients atteints

d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) en raison d'une expérience clinique insuffisante.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune particularité de manipulation du produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

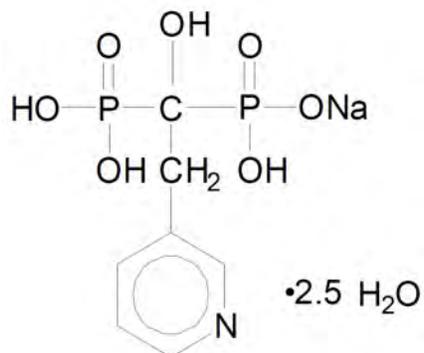
Substance pharmaceutique

Nom commun: Risédronate sodique sous forme hémi-pentahydratée

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

Formule et masse moléculaire: $C_7H_{10}NO_7P_2Na \cdot 2.5H_2O$
Forme anhydre : 305,10 g/mol
Forme hémi-pentathydratée : 350,13 g/mol

Formule développée:



Propriétés physicochimiques

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

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

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

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

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées

Tableau 5 : Résumé des aspects démographiques des patientes pour les essais cliniques sur le risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude ^a	Posologie	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche d'âge)	Supplément quotidien**
1 VERT-MN	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour – 2 ans 5 mg/jour – 3 ans Placebo – 3 ans Administration orale	1226	71,0 (48 – 85)	≤500 UI
2 VERT-NA	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour – 1 an 5 mg/jour – 3 ans Placebo – 3 ans Administration orale	2458	68,6 (28 – 85)	≤500 UI
3	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour, 5 mg/jour ou Placebo Administration orale 2 ans	543	64,7 (45 – 80)	-
4	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour ou Placebo Administration orale 12-18 mois	648	62,5 (39 – 80)	-
5	R, CA, DI, MC, GP	5 mg/jour, 35 mg/semaine* ou 50 mg/semaine* Administration orale 12 mois	1456	67,9 (48 – 95)	≤500 UI
7	R, CA, DI, MC, GP	5 mg/jour ou 150 mg 1 fois/mois* Administration orale 12 mois	1292	64,9 (50-88)	400-500 à 1000 UI

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

* Placebo les autres jours du traitement

** Les sujets de ces études ont pris un supplément de 1 000 mg de calcium élémentaire par jour.

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

Dans le cadre des études 3 et 4, les femmes ménopausées ont été recrutées sur la base d'une faible masse osseuse au niveau de la colonne lombaire (c.-à-d., plus de 2 É.-T. en dessous de la moyenne préménopausique) plutôt qu'en fonction des antécédents de fracture vertébrale.

Lors des études 5 et 6, les patientes présentaient soit une masse osseuse de la colonne lombaire excédant 2,5 É.-T. sous la moyenne préménopausique, soit une masse osseuse de la colonne lombaire excédant 2,0 É.-T. sous la moyenne préménopausique et une fracture vertébrale préexistante.

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

Résultats des études

Résultats des études 1 et 2

Les essais de base sur l'emploi du risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique démontrent clairement qu'une dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique réduit l'incidence des fractures vertébrales chez les patientes présentant une faible masse osseuse et ayant subi des fractures vertébrales, peu importe l'âge, le nombre d'années écoulées depuis la ménopause ou la gravité de la maladie au début de l'essai. À la dose quotidienne de 5 mg, le risédronate sodique a réduit considérablement le risque de nouvelles fractures vertébrales dans chacun des deux essais d'envergure sur le traitement de l'ostéoporose. Mesuré à l'aide de radiographies annuelles, l'effet d'une dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique sur l'incidence des fractures vertébrales a été observé dès la première année de traitement dans chaque étude. Dans l'essai nord-américain, le traitement par 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 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. à-d. hanche, poignet, humérus, clavicule, bassin et jambe). Dans les deux cas, l'incidence cumulative

de ces types de fractures est inférieure avec le risédronate sodique par rapport au placebo à tous les stades du traitement, ce qui confirme l'effet positif du risédronate sodique sur la résistance osseuse.

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

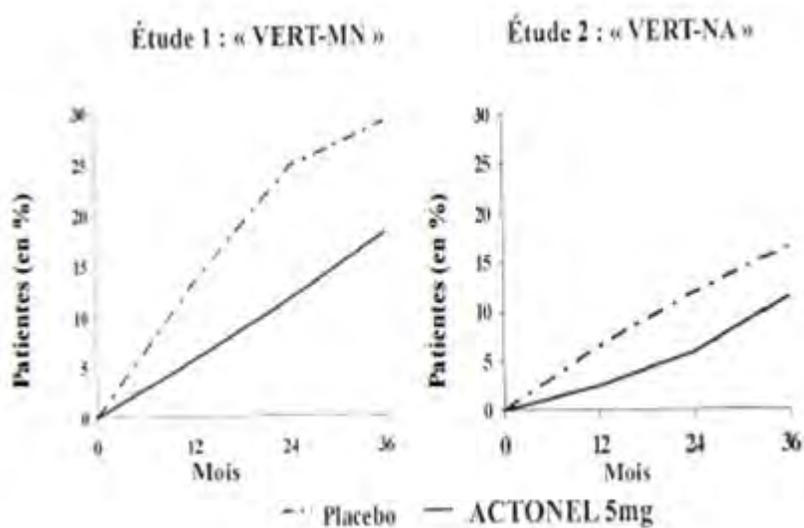
Critères d'évaluation	Risédrone sodique 5 mg	Placebo	Différence moyenne par rapport au placebo	Réduction du risque relatif %	p
Étude 1: VERT-MN					
Incidence cumulative de nouvelle fracture vertébrale sur 3 ans (% de patientes)	18,1	29,0		49	<0,001
Variation annuelle médiane de la taille ^a (mm/an)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

Critères d'évaluation	Risédrone te sodique 5 mg	Placebo	Différence moyenne par rapport au placebo	Réduction du risque relatif %	<i>p</i>
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
Études 1 et 2 combinées de façon prospective: VERT-MN et VERT-NA					
Incidence cumulative de fracture non vertébrale ^b sur 3 ans (% de patientes)	7,1	11,0		36	0,005

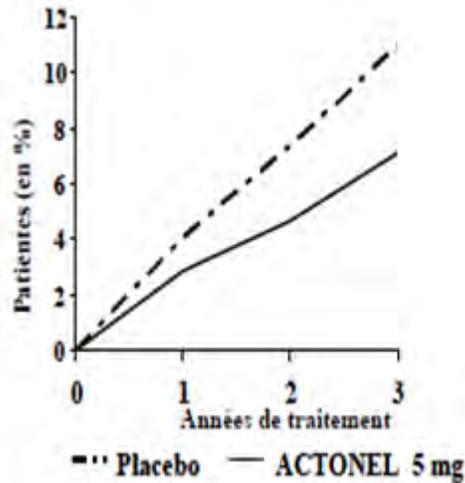
^a Mesurée avec un stadiomètre

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

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



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



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

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

Résultats des études 3 et 4

Tableau 7 : 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 par jour Augmentation moyenne de la DMO %	Placebo Augmentation moyenne de la DMO %	Différence moyenne par rapport au placebo %
Étude 3				
6 mois	Colonne lombaire	3,3	0,4	2,8**
24 mois	Colonne lombaire	4,1	0,0	4,1**
	Col fémoral	1,3	-1,0	2,3*
	Trochanter	2,7	-0,6	3,3**

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

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

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

Les résultats de quatre essais d'envergure avec randomisation et groupe placebo (études 1 à 4) menés chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique (séparément et ensemble) démontrent qu'une dose quotidienne de 5 mg 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 8 : Comparaison entre les administrations hebdomadaire et quotidienne du risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées – Analyse du principal paramètre d'efficacité chez les patientes s'étant rendues au terme de l'essai

Critères d'évaluation	Risédrionate sodique à 5 mg par jour Augmentation moyenne de la DMO % (IC à 95 %)	Risédrionate sodique à 35 mg une fois par semaine Augmentation moyenne de la DMO % (IC 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 2 groupes de traitement au bout de 1 an quant à l'augmentation de la DMO par rapport aux valeurs de départ en d'autres points du squelette (tout le fémur proximal, le col fémoral et le grand trochanter). Compte tenu des résultats obtenus pour la DMO, on a conclu que le risédronate sodique administré à raison de 35 mg, 1 fois par semaine, n'est pas inférieur au risédronate sodique administré à raison de 5 mg par jour.

Dans les essais avec le risédronate sodique administré à raison de 5 mg par jour, des modifications de la DMO de cette ampleur ont été associées à une diminution significative de l'incidence des fractures par rapport au placebo (voir [Tableau 6](#)). Le fait qu'au cours de l'étude de 1 an comparant l'administration hebdomadaire de risédronate sodique à 35 mg à l'administration quotidienne de risédronate sodique à 5 mg, aucune différence significative sur le plan statistique n'ait été observée entre les groupes de traitement pour ce qui est du nombre de sujets ayant subi au moins 1 nouvelle fracture vertébrale au bout de 1 an vient appuyer cette conclusion.

Dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, le risédronate sodique à 35 mg administré 1 fois par semaine est similaire sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité au risédronate sodique à 5 mg administré 1 fois par jour.

Résultats de l'étude 6

Tableau 9 : Comparaison entre le risédronate sodique administré 1 fois par mois vs. l'administration quotidienne dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées – Analyse du principal paramètre d'efficacité

Critère d'évaluation	Riséronate sodique 5 mg par jour Augmentation moyenne de la DMO % (IC à 95 %)	Riséronate sodique 150 mg 1 fois par mois Augmentation moyenne de la DMO % (IC à 95 %)
	n = 561	n = 578
12 mois* Colonne lombaire	3,4 (3,0; 3,8)	3,5 (3,1; 3,9)

* Selon la méthode de report de la dernière observation.

Lors de la première année d'un essai multicentrique et à double insu de 2 ans portant sur des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, risédronate sodique à 150 mg 1 fois par mois n'a pas été trouvé inférieur à l'administration de risédronate sodique à 5 mg par jour. Au plan statistique, risédronate sodique à 150 mg 1 fois par mois n'a pas été trouvé inférieur à

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

Histologie et histomorphométrie: L'évaluation histomorphométrique de 278 échantillons de biopsies osseuses réalisées chez 204 femmes ménopausées ayant reçu du 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 risédronate sodique) a révélé une régression modérée et attendue du renouvellement osseux chez les femmes traitées par risédronate sodique.

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

Prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées

Tableau 10 : Résumé des aspects démographiques des patientes pour les essais cliniques sur le risédronate sodique dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées

N° d'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Age moyen (tranche d'âge)	Supplément quotidien	
					Calcium élémentaire	Vitamine D
8	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour ou 5 mg/jour Administration orale 2 ans	383	52,7 (42-63)	1000 mg	-
9	R, CP, DI, MC, GP	35 mg/semaine Administration orale 1 an	280	53,6 (44-64)	1000 mg	400 UI

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

La ménopause était survenue dans les 3 ans précédant l'étude chez les femmes de l'étude 7, et toutes ont reçu un supplément de calcium de 1 000 mg/jour.

L'étude 8 incluait des femmes dont la ménopause était survenue depuis de 6 mois à 5 ans, sans ostéoporose. Toutes les participantes ont reçu 1 000 mg de calcium élémentaire et 400 UI de vitamine D par jour.

Résultats de l'étude 8

Tableau 11 : Effet du risédronate sodique à 5 mg par jour sur la densité minérale osseuse chez les femmes ménopausées sans ostéoporose

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 %
24 mois			
Colonne lombaire	2,0	-2,5	4,5*
Col fémoral	1,0	-2,3	3,3*
Trochan`ter	2,3	-2,0	4,3*

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

Des augmentations de la DMO ont été observées dès le troisième mois ayant suivi l'instauration du traitement par 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 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 1 000 mg par jour. La dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique a démontré une efficacité comparable chez les patientes qui présentaient une DMO de départ plus faible (plus de 1 É.-T. en dessous de la moyenne préménopausique) et chez celles dont la DMO était plus élevée.

Résultats de l'étude 9

Tableau 12 : Effet du risédronate sodique à 35 mg une fois par semaine sur la densité minérale osseuse chez les femmes ménopausées sans ostéoporse

Critères d'évaluation		Riséronate sodique à 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

Administration en concomitance avec une hormonothérapie substitutive

Tableau 13 : Résumé des aspects démographiques des patientes pour les essais cliniques sur le risédronate sodique administration en concomitance avec une hormonothérapie substitutive

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voies d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (tranche d'âge)	Sexe
8	R, CP, DI, MC, GP, Traitement stratifié	Riséronate sodique à 5 mg/jour et œstrogènes conjugués à 0,625 mg/jour Placebo et œstrogènes conjugués à 0,625 mg/jour Administration orale 1 an	524	58,9 (37 – 82)	Femme ménopausée

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

Pour l'inclusion dans l'étude 9, les femmes présentaient une DMO moyenne de la colonne lombaire de 1,3 É.-T. en dessous de la moyenne préménopausique et avaient récemment commencé un traitement combiné à base d'œstrogènes (la durée de la prise d'œstrogènes n'avait pas excédé 1 mois au cours de l'année précédente).

Résultats de l'étude 10

Tableau 14 : Effet du risédronate sodique sur la densité minérale osseuse dans les traitements combinés avec œstrogènes conjugués

Critères d'évaluation		Riséronate sodique à 5 mg par jour et estrogène conjugués Augmentation moyenne de la DMO (%)	Œstrogènes conjugués Augmentation moyenne de la DMO (%)
12 mois	Colonne lombaire	5,2	4,6
	Col fémoral	2,7*	1,8
	Trochanter	3,7	3,2
	Diaphyse du radius	0,7*	0,4

Toutes les valeurs représentent une modification significative ($p \leq 0,05$) par rapport aux valeurs de départ. vs. estrogènes conjugués seuls : * $p \leq 0,05$

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

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

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

Tableau 15 : Résumé des aspects démographiques des patients pour les essais cliniques sur le risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez les hommes, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n)	Âge moyen (tranche d'âge)	Supplément quotidien	
					Calcium élémentaire	Vitamine D
9	R, CP, DI, MC, GP	Riséronate sodique à 35 mg/semaine Placebo Administration orale 2 ans	191 93	60,8 (36-84)	1 000 mg	400-500 UI

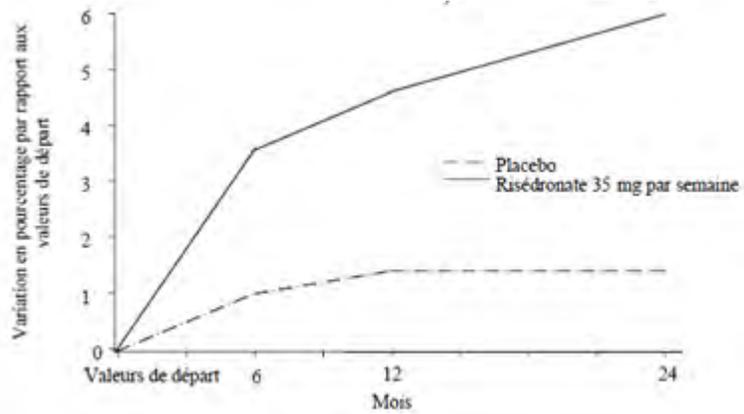
R : randomisation; CP : contrôle contre placebo; DI : double insu; MC : multicentrique; GP : groupe parallèle.

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

Résultats de l'étude 11

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

Figure 3 – Variation moyenne en pourcentage de la DMO de la colonne lombaire par rapport aux valeurs de départ pour toutes les mesures effectuées au cours de l'étude (population avec intention de traiter)



14.2 Études comparative de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence à l'insu, randomisée, à administration croisée, sur une seule dose a été effectuée auprès 70 hommes volontaires, adultes et en santé, dans des conditions de jeûne pour évaluer la bioéquivalence des comprimés de pms-RISEDRONATE 35 mg contre le produit de référence ACTONEL^{MD} 35 mg (Warner Chilcott Co. Pharmaceuticals). Les résultats pour 64 sujets ont été inclus dans le calcul des paramètres pharmacocinétiques.

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

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Risédrionate (1 x 35 mg comprimé) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90%
ASC _T (pg·h/mL)	24182,8 28494,5 (67,9)	23015,1 27491,8 (66,7)	105,07	91,71 – 120,39
ASC _I (pg·h/mL)	25122,9 29558,7 (67,4)	23869,0 28467,1 (66,4)	105,25	91,91 – 120,53
C _{max} (pg/mL)	8113,8 9909,8 (81,1)	7881,4 10164,6 (88,8)	102,95	88,71 – 119,48
T _{max} [§] (h)	1,00 (0,25 – 4,00)	1,00 (0,25 – 2,50)		
T _{1/2} [€] (h)	3,25 (29,9)	3,19 (37,4)		

* comprimés pms-RISEDRONATE à 35 mg

† comprimés ACTONEL^{MD} à 35 mg, Warner Chilcott Canada Co., acheté au Canada

§ Expression de la médiane (étendue)

€ Expression de la moyenne arithmétique (CV %)

Étude comparative de biodisponibilité

Une étude comparative de bioéquivalence, à double aveugle, randomisée, à 2 traitements, 2 périodes, 2 séquences, à dose unique, croisée, des comprimés de pms-RISEDRONATE à 150 mg contre ACTONEL^{MD} ("Warner Chilcott Canada Co" Pharmaceuticals), administrés tels que 1 comprimé x 150 mg chez 100 adultes hommes, normaux, en santé sous condition de jeûne, a été réalisée. 97 hommes volontaires sains ont été inclus dans le calcul des paramètres pharmacocinétiques présentés.

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

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITÉ

Risedronate (1 comprimé x 150 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence[†]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance (90%)
ASC _T (ng.h/mL)	415,2 467,8 (48,1)	427,4 484,3 (51,1)	97,1	90,9 - 103,8
ASC _I (ng.h/mL)	441,5 496,8 (47,6)	452,6 513,0 (50,7)	97,5	91,3 - 104,2
C _{max} (ng/mL)	117,0 133,0 (51,0)	119,7 137,4 (54,7)	97,7	90,1 - 106,1
T _{max} (h) [§]	1,250 (0,500-3,000)	1,033 (0,500-4,000)		
T _½ [€] (h)	6,18 (35,9)	5,66 (42,4)		

* Comprimé pms-RISEDRONATE 150 mg; Fabriqué par Pharmascience inc., Canada

[†]ACTONEL^{MD} (Comprimé Risedronate Sodium, USP 150 mg); fabriqué par Warner Chilcott, Canada

[§] Représenté sous forme de médiane (étendue)

[€] Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %)

15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement sur la microbiologie n'est exigé pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

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

Toxicité à long terme: Dans le cadre d'une étude de 1 an sur la toxicité, prévoyant l'administration quotidienne répétée à des chiens, la toxicité limitante du risédronate est apparue à la dose de 8 mg/kg/jour (160 mg/m²) et s'est traduite par des changements hépatiques, testiculaires, rénaux et gastro-intestinaux. Les effets gastro-intestinaux à la dose de 16 mg/kg (111 mg/m²) ont été les premières manifestations d'une toxicité limitante chez le rat au cours d'une étude de 26 semaines. Ces doses équivalent à environ 6,25 à 9 fois la dose de 30 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m². Lors d'études d'une durée de 6 mois et de 1 an sur la toxicité prévoyant l'administration mensuelle répétée à des chiens, la toxicité limitante du risédronate est apparue à la dose de 32 mg/kg (640 mg/m²) et s'est traduite par des changements hépatiques, testiculaires et rénaux. Des lésions gastro-intestinales ont été observées à la dose de 16 mg/kg (320 mg/m²). Ces doses équivalent à environ 3,5 et 7 fois la dose de 150 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m².

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

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

résultats pourraient s'expliquer par l'augmentation de l'exposition qui a été constatée lorsque le risédronate était administré en association avec l'EDTA.

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

Genotoxicité

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

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

La survie des nouveau-nés diminuait lorsque les rates étaient traitées pendant la gestation par des doses orales ≥ 16 mg/kg/jour (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m²). On a observé une diminution du poids corporel des nouveau-nés issus de mères traitées par 80 mg/kg (environ 26 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m²). Chez les rates traitées pendant la gestation, le nombre de fœtus présentant une ossification incomplète des sternèbres ou du crâne était plus élevé (la différence étant statistiquement significative) à la dose de 7,1 mg/kg/jour (environ 2,3 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m²). L'ossification incomplète et les sternèbres non

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

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

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

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ACTONEL^{MD}, comprimés de risédronate sodique, 35 mg et 150 mg, numéro de contrôle 261847, monographie de produit, Allergan inc., date de révision (5 juillet 2022).

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **pms-RISEDRONATE**

Comprimés de risédronate sodique

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **pms-RISEDRONATE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **pms-RISEDRONATE** sont disponibles.

Pourquoi pms-RISEDRONATE est-il utilisé?

pms-RISEDRONATE est utilisé chez les adultes pour :

- traiter ou prévenir de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.
- augmenter la densité osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose.

Comment pms-RISEDRONATE agit-il?

pms-RISEDRONATE contient du risédronate sodique comme ingrédient médicinal. Le risédronate sodique appartient à une classe de médicaments non hormonaux appelés bisphosphonates. Les bisphosphonates sont semblables à une molécule produite naturellement par l'organisme pour dégrader le tissu osseux. pms-RISEDRONATE se lie aux récepteurs présents dans l'organisme pour empêcher la dégradation des os. Ce processus ralentit la perte de la masse osseuse, ce qui peut aider à réduire le risque de fractures. Chez de nombreuses personnes, pms-RISEDRONATE aide à augmenter la densité osseuse.

Quels sont les ingrédients de pms-RISEDRONATE?

Ingrédients médicinaux : Risédronate sodique (sous forme de hémipentahydrate de risédronate sodique).

Ingrédients non médicinaux : 35 mg : Amidon pré-gélifié, polyalcool de vinyle, polyéthylène glycol/Macrogol, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, fumarate de stéaryle sodique, glycolate d'amidon sodique, maltodextrine, mannitol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, povidone, talc.

150 mg : AD&C Bleu #2 carmin d'indigo sur substrat d'aluminium, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hypromellose, polyéthylène glycol/Macrogol, silice et stéarate de magnésium.

pms-RISEDRONATE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 35 mg et 150 mg

N'utilisez pas pms-RISEDRONATE dans les cas suivants :

- vous avez un taux de calcium faible dans le sang (hypocalcémie).
- vous êtes allergique au risédronate sodique ou à l'un des autres composants de pms-RISEDRONATE (voir Quels sont les ingrédients de pms-RISEDRONATE?).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre pms-RISEDRONATE, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez ou avez eu des problèmes pour avaler ou des troubles de l'œsophage (c.-à-d. le tube qui relie la bouche à l'estomac);
- si vous avez ou avez eu des troubles de l'estomac ou des problèmes digestifs;
- si vous avez ou avez eu des problèmes de reins;
- si vous ne pouvez pas vous tenir debout ou vous asseoir en position verticale pendant au moins 30 minutes (voir **Comment pms-RISEDRONATE s'administre-t-il?**);
- si vous êtes enceinte ou vous allaitez;
- si vous présentez l'un des facteurs de risque suivants d'ostéonécrose (lésion osseuse dans la mâchoire) :
 - vous avez un cancer et/ou vous recevez actuellement des traitements de chimiothérapie;
 - vous recevez actuellement ou avez déjà reçu des traitements de radiothérapie de la tête ou du cou;
 - vous avez une infection ou un système immunitaire affaibli (immunosuppression);
 - vous prenez des corticostéroïdes (utilisés pour traiter l'inflammation) ou des médicaments contre le cancer comme des inhibiteurs de l'angiogenèse (utilisés pour ralentir le développement de nouveaux vaisseaux sanguins);
 - vous êtes atteint(e) de diabète (taux de sucre élevé dans le sang);
 - vous avez une mauvaise hygiène buccale ou un dentier mal ajusté;
 - vous présentez ou avez présenté de la douleur, de l'enflure ou un engourdissement à la mâchoire ou l'une de vos dents se déchausse;
 - vous avez des plaies dans la bouche. Votre professionnel de la santé pourrait vous dire de ne pas prendre pms-RISEDRONATE jusqu'à ce que toutes les plaies dans votre bouche soient guéries;
 - vous fumez ou avez déjà fumé;
 - vous avez ou avez eu une mauvaise santé dentaire ou une maladie des dents ou des gencives;
 - vous souffrez d'anémie (faible taux de globules rouges);
 - vous avez un trouble sanguin qui empêche votre sang de former des caillots normalement;

Autres mises en garde

Problèmes gastro-intestinaux : Si vous ne prenez pas pms-RISEDRONATE correctement, vous pourriez éprouver des problèmes à l'œsophage. Cessez de prendre pms-RISEDRONATE et consultez votre professionnel de la santé si avaler devient difficile ou douloureux, si vous

ressentez de la douleur à la poitrine ou au sternum ou si des brûlures d'estomac apparaissent ou s'aggravent. Pour éviter d'éprouver des problèmes à l'œsophage et pour permettre au médicament d'atteindre l'estomac, suivez les directives ci-dessous :

- avalez chaque comprimé pms-RISEDRONATE avec un grand verre d'eau;
- ne mâchez PAS et ne sucez PAS le comprimé;
- ne vous allongez PAS pendant au moins 30 minutes après la prise pms-RISEDRONATE ou jusqu'à ce que vous ayez pris votre premier repas de la journée;
- ne prenez PAS pms-RISEDRONATE au coucher ni avant de commencer la journée.

Problèmes oculaires : Les médicaments comme pms-RISEDRONATE sont susceptibles de causer des problèmes de vision. Une inflammation pourrait survenir dans différentes parties de votre œil ou vous pourriez souffrir d'une infection oculaire. Votre professionnel de la santé pourrait mettre fin à votre traitement en présence de symptômes d'inflammation.

Santé buccale : Votre professionnel de la santé doit examiner votre bouche et pourrait vous demander de consulter votre dentiste avant que vous commenciez à prendre pms-RISEDRONATE. Un traitement dentaire doit être effectué avant le début du traitement par pms-RISEDRONATE. Avisez votre professionnel de la santé si vous avez subi récemment une intervention dentaire importante comme l'extraction d'une dent ou un traitement de canal. Prenez bien soin de vos dents et de vos gencives, et faites-vous examiner régulièrement par le dentiste pendant toute la durée du traitement par pms-RISEDRONATE.

Calcium et vitamine D : Le calcium et la vitamine D sont également importants pour avoir des os solides. Votre professionnel de la santé peut vous demander de prendre du calcium et de la vitamine D pendant votre traitement par pms-RISEDRONATE.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec pms-RISEDRONATE :

- Les suppléments de vitamines et de minéraux ainsi que les antiacides peuvent contenir des substances qui risquent d'empêcher votre corps d'absorber pms-RISEDRONATE. Parmi ceux-ci, on trouve entre autres le calcium, le magnésium, l'aluminium et le fer. Prenez ces produits à un autre moment de la journée que celui où vous prenez pms-RISEDRONATE. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quand et comment prendre ces produits.
- Prendre pms-RISEDRONATE en même temps que des corticostéroïdes ou des médicaments contre le cancer comme des inhibiteurs de l'angiogenèse peut augmenter le risque de problèmes liés à la mâchoire (ostéonécrose de la mâchoire).
- Communiquez avec votre professionnel de la santé avant de prendre des médicaments contre la douleur comme de l'AAS ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), parce que ceux-ci peuvent entraîner des problèmes digestifs (maux

d'estomac).

Comment prendre pms-RISEDRONATE:

- Prenez pms-RISEDRONATE en suivant à la lettre les directives de votre professionnel de la santé.
- Prenez pms-RISEDRONATE le matin **à jeun**, au moins 30 minutes avant de manger, boire ou prendre d'autres médicaments.
- Avalez chaque comprimé pms-RISEDRONATE entier alors que vous êtes assis en position verticale ou debout. Buvez suffisamment d'**eau ordinaire** (au moins 120 mL ou ½ tasse) pour faciliter le transit du comprimé jusqu'à l'estomac. Ne mâchez pas, ne coupez pas et n'écrasez pas les comprimés.
- Ne vous allongez pas pendant au moins 30 minutes après la prise pms-RISEDRONATE.

Dose habituelle :

Pour traiter l'ostéoporose chez les femmes après la ménopause :

- 35 mg de pms-RISEDRONATE par semaine ou
- 150 mg de pms-RISEDRONATE par mois

Pour prévenir l'ostéoporose chez les femmes après la ménopause :

- 35 mg de pms-RISEDRONATE par semaine

Pour augmenter la densité osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose :

- 35 mg de pms-RISEDRONATE par semaine

Surdosage :

Si vous prenez une trop grande quantité de pms-RESIDRONATE, buvez un grand verre de lait et communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé. Ne vous faites pas vomir et ne vous étendez pas.

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de pms-RISEDRONATE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Dose hebdomadaire (35 mg) :

Si vous avez omis de prendre votre dose le jour où vous la prenez habituellement, prenez un comprimé le matin suivant le moment où vous vous apercevez de votre omission. Vous pouvez reprendre votre calendrier normal pour la dose suivante. Si vous avez omis votre dose depuis une semaine, ne prenez pas deux comprimés le même jour. Laissez tomber la dose omise et revenez à votre posologie habituelle.

Dose mensuelle (150 mg) :

Si vous avez omis de prendre votre dose mensuelle pms-RISEDRONATE, prenez-la le matin suivant s'il reste plus de 7 jours avant la dose suivante. Prenez votre dose suivante le jour où elle est normalement prévue.

Si la dose suivante est prévue dans moins de 7 jours, attendez jusqu'au moment où cette dose est prévue. Ne prenez pas plus de 150 mg pms-RISEDRONATE en 7 jours.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à pms-RISEDRONATE?

Lorsque vous prenez pms-RISEDRONATE, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre ce qui suit :

- douleurs abdominales, brûlures d'estomac et nausées
- diarrhée
- constipation
- flatulences (gaz)
- maux de tête
- manque d'énergie

Lorsque vous prenez pms-RISEDRONATE une fois par mois, il peut causer de légers symptômes pseudogrippaux de courte durée. Ces symptômes diminuent habituellement après les doses suivantes.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Douleurs aux os, aux articulations ou aux muscles	✓		
Problèmes d'œsophage et d'estomac : douleurs abdominales, douleur ou difficulté à avaler, vomissements de sang, brûlures d'estomac, douleur à la poitrine ou au sternum, selles noires ou sanguinolentes			✓
Peu fréquent			
Problèmes à l'œil : douleur, rougeur ou enflure de l'œil, sensibilité à la lumière, baisse de			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
la vision			
RARE			
Douleur à la langue		✓	
Troubles de la mâchoire (ostéonécrose) : engourdissement ou sensation de lourdeur dans la mâchoire; gencives qui guérissent mal; dent qui se déchausse; os exposé dans la bouche; plaies dans la bouche; écoulement; sécheresse de la bouche; enflure de la gencive; infections; mauvaise haleine; douleur dans la bouche, aux dents ou à une mâchoire		✓	
TRÈS RARE			
Réactions allergiques : urticaire, éruptions cutanées (avec ou sans vésicules); boursoufflement du visage, des lèvres, de la langue, ou de la gorge; difficultés ou douleurs à la déglutition; difficultés respiratoires			✓
Hypocalcémie (faible taux de calcium sanguin) : engourdissement, picotements ou spasmes musculaires		✓	
Fractures du fémur atypiques : douleur nouvelle ou inhabituelle à la hanche, à l'aîne ou à la cuisse		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 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 :

- Conserver entre 15 °C et 30 °C.
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de pms-RISEDRONATE, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en communiquant avec le promoteur, Pharmascience Inc., au : 1-888-550-6060.

Ce dépliant a été rédigé par Pharmascience Inc.

Dernière révision : 11 janvier 2023