

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

<sup>Pr</sup>**SANDOZ RISEDRONATE**

Comprimés de risédronate sodique (sous forme hémi-pentahydratée)

Comprimés, 35 mg, voie orale

Bisphosphonates

(code ATC: M05BA07)

Sandoz Canada Inc.  
110 Rue de Lauzon  
Boucherville, QC  
J4B 1E6

Date d'autorisation initiale :  
28 juillet 2010

Date de révision :  
22 février 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 267804

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

|  |         |
|--|---------|
| 1 INDICATIONS  | 2023-02 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique | 2023-02 |

## TABLE DES MATIÈRES

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

|  |           |
|--|-----------|
| <b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE .....</b>                 | <b>2</b>  |
| <b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>   | <b>2</b>  |
| <b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b> | <b>5</b>  |
| <b>1 INDICATIONS .....</b>   | <b>5</b>  |
| 1.1 Enfants.....   | 5         |
| 1.2 Personnes âgées.....   | 5         |
| <b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>   | <b>6</b>  |
| <b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>                                     | <b>6</b>  |
| 4.1 Considérations posologiques.....   | 6         |
| 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....                      | 6         |
| 4.4 Administration .....   | 7         |
| 4.5 Dose oubliée .....   | 7         |
| <b>5 SURDOSAGE .....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b> | <b>8</b>  |
| <b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>                                    | <b>8</b>  |
| 7.1 Populations particulières.....   | 11        |
| 7.1.1 Femmes enceintes.....  | 11        |
| 7.1.2 Femmes qui allaitent .....   | 11        |
| 7.1.3 Enfants .....  | 12        |
| 7.1.4 Personnes âgées .....  | 12        |
| <b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>  | <b>12</b> |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables.....  | 12        |

|   |   |           |
|---|---|-----------|
| 8.2   | Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....   | 12        |
| 8.3   | Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....   | 15        |
| 8.4   | Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques,<br>données biochimiques et autres données quantitatives..... | 15        |
| 8.5   | Effets indésirables observés après la commercialisation.....  | 15        |
| <b>9</b>  | <b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>   | <b>16</b> |
| 9.2   | Aperçu des interactions médicamenteuses .....   | 16        |
| 9.3   | Interactions médicament-comportement.....   | 16        |
| 9.4   | Interactions médicament-médicament.....   | 16        |
| 9.5   | Interactions médicament-aliment .....   | 18        |
| 9.6   | Interactions médicament-plante médicinale .....   | 18        |
| 9.7   | Interactions médicament- épreuves de laboratoire .....  | 18        |
| <b>10</b>   | <b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>   | <b>18</b> |
| 10.1  | Mode d'action .....   | 18        |
| 10.2  | Pharmacodynamie .....   | 19        |
| 10.3  | Pharmacocinétique .....   | 21        |
| <b>11</b>   | <b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....</b>   | <b>23</b> |
| <b>12</b>   | <b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>  | <b>23</b> |
| <b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b> |   | <b>24</b> |
| <b>13</b>   | <b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>  | <b>24</b> |
| <b>14</b>   | <b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>  | <b>25</b> |
| 14.1  | Études cliniques par indication .....   | 25        |
|   | Traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées .....   | 25        |
|   | Prévention de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées .....   | 31        |
|   | Administration en concomitance avec une hormonothérapie substitutive.....   | 32        |
|   | Traitement de l'ostéoporose chez les hommes, dans le but d'augmenter la densité<br>minérale osseuse .....                             | 34        |
| 14.3  | Études comparatives de biodisponibilité .....   | 35        |
| <b>15</b>   | <b>MICROBIOLOGIE.....</b>   | <b>36</b> |
| <b>16</b>   | <b>TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE .....</b>   | <b>36</b> |
| <b>17</b>   | <b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>   | <b>39</b> |
| <b>RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS .....</b>     |   | <b>40</b> |



## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

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

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

**Ostéoporose postménopausique :** Dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées et exposées à un risque de fracture, le risédronate sodique prévient les fractures ostéoporotiques vertébrales (de fragilisation) et non vertébrales 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 postménopausées à risque de souffrir d'ostéoporose, le risédronate sodique maintient ou accroît la DMO aux points d'importance clinique.

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

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

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

#### 1.1 Enfants

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 (> 65 ans) : Dans les études portant sur le traitement de l'ostéoporose

postménopausique par le risédronate sodique, 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 ESSAIS CLINIQUES](#).

## 2 CONTRE-INDICATIONS

Sandoz Risedronate est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une hypersensibilité au risédronate 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 PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- 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** : La posologie recommandée est de 35 mg, 1 fois par semaine, par voie orale.
- **Prévention de l'ostéoporose postménopausique** : La posologie recommandée est de 35 mg, 1 fois par semaine, par voie orale.
- **Traitement de l'ostéoporose chez les hommes, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse** : La posologie recommandée est de 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  $\geq 30$  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

- Sandoz 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 de Sandoz Risedronate. Voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).
- Chaque comprimé de Sandoz Risedronate doit être avalé entier alors que les patients sont en position verticale, avec suffisamment d'eau ordinaire ( $\geq 120$  ml) pour faciliter le transit du médicament jusqu'à l'estomac.
- Les patients qui prennent Sandoz 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 Sandoz 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 du risedronate sodique. Par conséquent, ils doivent être administrés à un autre moment de la journée que Sandoz 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 Sandoz Risedronate.

#### 4.5 Dose oubliée

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

## 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 le risédronate sodique et à réduire l'absorption du médicament. En cas de surdosage important, on peut envisager d'éliminer le médicament non absorbé par lavage gastrique, pourvu que ce dernier soit réalisé dans un délai de 30 minutes suivant l'ingestion. Les modalités habituellement efficaces dans le traitement de l'hypocalcémie, y compris l'administration de calcium par voie intraveineuse, devraient ramener le taux de calcium ionisé à la normale et soulager les signes et les symptômes d'hypocalcémie.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement**

| <b>Voie d'administration</b> | <b>Forme pharmaceutique / teneurs / composition</b> | <b>Ingrédients non médicinaux</b>   |
|------------------------------|---|---|
| Orale                        | Comprimé de 35 mg                                   | Cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer rouge, oxyde de fer jaune, polyéthylène glycol et stéarate de magnésium. |

Sandoz Risédronate est fourni en comprimé orange pelliculé de forme ovale de 35 mg (c.-à-d. en dose hebdomadaire en cas d'ostéoporose), avec le chiffre « 35 » gravé sur l'un des côtés.

Les comprimés Sandoz Risédronate de 35 mg à prendre une fois par semaine sont disponibles en bouteilles de 30 et 100 comprimés et en boîtes de 4 comprimés sous plaquettes alvéolées.

**Ingrédients médicinaux :** Chaque comprimé pelliculé Sandoz Risedronate pour administration orale renferme l'équivalent de 35 mg de risédronate sodique anhydre sous la forme hémipentahydraté.

## 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 Sandoz Risedronate.

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

Sandoz 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 chacune des formes de Sandoz 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 des œsophagites et à des ulcères de l'œsophage, les patients doivent prendre Sandoz Risedronate en position verticale (c.-à-d. assis ou debout) avec suffisamment d'eau ordinaire ( $\geq 120$  ml), pour faciliter le passage dans l'estomac et réduire au minimum le risque de telles réactions. Les patients ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament. Les professionnels de la santé doivent particulièrement faire preuve de vigilance et souligner l'importance des recommandations posologiques aux patients ayant des antécédents de troubles œsophagiens (p. ex., inflammation, rétrécissement, ulcère ou troubles de la motilité).

### **Surveillance et examens de laboratoire**

**Ostéonécrose de la mâchoire :** Avant un traitement par risédronate sodique, 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 risédronate sodique. Pendant un traitement par Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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.

Il convient de prendre en compte les éléments suivants quand on évalue un patient exposé au risque de présenter une ostéonécrose de la mâchoire :

- Puissance des médicaments qui inhibent la résorption osseuse (le risque est plus élevé avec des produits très puissants);
- Voie d'administration (le risque est plus élevé en cas d'administration par voie parentérale);
- Dose cumulative de médicaments utilisés dans le traitement de la résorption osseuse;
- Affections concomitantes (p. ex. anémie, coagulopathies) et tabagisme;
- Maladie parodontale, prothèses dentaires mal ajustées, antécédents de maladie dentaire.

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

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

Il faut soupçonner, chez tout patient ayant déjà reçu un traitement par un bisphosphonate qui se présente avec des douleurs à la cuisse ou à l'aîne, la présence d'une fracture atypique et évaluer l'état de ces patients afin d'écarter la possibilité d'une fracture fémorale incomplète. Les patients présentant une fracture atypique doivent également subir une évaluation pour

décélérer 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 Sandoz Risedronate, 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 ESSAIS 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 le risédronate sodique, quelle que soit l'indication et la forme posologique.

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 observés au cours des études 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'approximation 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 5000 participantes aux essais cliniques de phase III sur le traitement ou la prévention de l'ostéoporose postménopausique. La plupart des événements indésirables signalés dans ces essais ont été d'une gravité soit légère, soit modérée, et n'ont pas entraîné le retrait de l'étude. La répartition des événements indésirables graves a été semblable d'un groupe à l'autre. De

plus, l'incidence globale des événements indésirables a été comparable chez les patientes traitées par le risédronate sodique et chez celles recevant le placebo.

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

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

|   | Riséronate sodique à 5 mg<br>n = 1742<br>(%) | Placebo<br>n = 1744<br>(%) |
|---|--|----------------------------|
| <b>Ensemble de l'organisme</b>  |  |                            |
| Douleurs abdominales  | 4,1  | 3,3                        |
| Céphalées   | 2,5  | 2,3                        |
| Asthénie  | 1,0  | 0,7                        |
| <b>Appareil digestif</b>  |  |                            |
| Dyspepsie   | 5,2  | 4,8                        |
| Nausées   | 4,8  | 5,0                        |
| Constipation  | 3,7  | 3,6                        |
| Diarrhée  | 2,9  | 2,5                        |
| Flatulences   | 2,1  | 1,8                        |
| Gastrite  | 1,1  | 0,9                        |
| <b>Peau et annexes</b>  |  |                            |
| Éruption cutanée  | 1,4  | 0,9                        |
| Prurit  | 1,0  | 0,5                        |
| * Considéré comme étant possiblement ou probablement lié à la prise du médicament par des chercheurs de l'étude clinique. |  |                            |

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

La proportion de patientes ayant souffert d'un trouble des voies digestives supérieures et la nature de cette manifestation étaient comparables dans le groupe traité par le risédronate sodique à raison de 35 mg, 1 fois par semaine, et dans le groupe ayant reçu le 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 le risédronate sodique, on a signalé de l'arthralgie (risédronate sodique à 35 mg, 2,1%; risédronate sodique à 5 mg, 1,3%) chez  $\geq 1\%$

des patientes, et chez un plus grand nombre de patientes recevant le 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 le risédronate sodique à 35 mg (une fois par semaine) avec un placebo dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées, les profils d'innocuité et de tolérabilité globaux des deux groupes étaient comparables à l'exception de l'arthralgie. En particulier, 1,5% des patientes du groupe recevant le risédronate sodique à 35 mg (une 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 le risédronate sodique à 5 mg (une fois par jour) et par le risédronate sodique à 35 mg (une fois par semaine).

**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 du risédronate sodique une fois par semaine (n = 191) à un placebo (n = 93) chez des hommes ostéoporotiques, les profils d'innocuité et de tolérabilité globaux des deux 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 du risédronate sodique une fois par semaine (8%).

Outre les événements indésirables décrits précédemment, les événements indésirables suivants ont été décrits chez  $\geq 2\%$  des patients et chez davantage de patients sous 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 5700 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 le 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 le risédronate sodique. Toutefois, les ulcères du duodénum ont été plus nombreux chez ceux ayant reçu un placebo. Les résultats importants d'un point de vue clinique (perforations, ulcères ou saignement) dans cette population aux prises avec des symptômes ont été semblables parmi les différents groupes (risédronate sodique : 39%; placebo : 51%).

Aux évaluations effectuées au terme de 1 an de traitement dans les études ayant comparé le risédronate sodique à 35 mg une fois par semaine à l'administration quotidienne de risédronate sodique à 5 mg par jour dans la prise en charge de l'ostéoporose postménopausique, les endoscopies n'ont pas mis 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 gastrointestinaux modérés à graves.

### **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez  $\leq 1$  % des patients ayant reçu le 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. 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur](#).

**Fonction visuelle** : conjonctivite, épisclérite, iritis, sclérite et uvéite. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 P<sub>450</sub> et affiche un faible taux de liaison protéique.

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

### 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 H<sub>2</sub>, 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

| Dénomination commune   | Source des données | 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 de risédronate sodique.  | Ces médicaments doivent donc être administrés à un autre moment de la journée que le risédronate sodique (voir <a href="#">4.4 Administration</a> ).   |
| Hormonothérapie substitutive (HTS)   | EC                 | Pas d'effet clinique significatif pour risédronate sodique.   | Si approprié, le risédronate sodique peut être utilisé en même temps qu'une HTS (voir <a href="#">14 ESSAIS CLINIQUES, Administration en concomitance avec une hormonothérapie substitutive</a> ).   |
| Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> (anti-H <sub>2</sub> ) et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)                   | EC                 | Parmi les utilisateurs d'anti-H <sub>2</sub> et d'IPP, l'incidence des événements indésirables des voies digestives supérieures a été comparable entre les patients traités par le risédronate sodique et ceux qui ont reçu un placebo. | Au sein du groupe de plus de 5700 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 <sub>2</sub> ou des IPP.  |
|  |                    | L'incidence des effets indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable chez les utilisateurs d'anti-H <sub>2</sub> et d'IPP, que leur traitement ait été hebdomadaire ou quotidien.                     | Par ailleurs, dans l'essai de 1 an au cours duquel on a comparé les posologies hebdomadaire et quotidienne de risédronate sodique chez des femmes postménopausées atteintes d'ostéoporose, au moins 9% des participantes faisaient usage d'anti-H <sub>2</sub> ou d'IPP, et ce, tant dans le groupe recevant 35 mg, 1 fois par semaine, que dans le groupe recevant 5 mg par jour. |
| 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   |

| Dénomination commune                         | Source des données | Effet | Commentaire clinique   |
|--|--------------------|-------|--|
|  |                    |       | 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 risédronate sodique (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil locomoteur</a> ). |
| Légende – EC : étude clinique; T : théorique |                    |       |  |

Au sein du groupe de plus de 5700 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 le 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 une 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 le risédronate sodique une fois par semaine et une fois par jour.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Les avantages cliniques peuvent être compromis si Sandoz Risédronate 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 hémi-pentahydratée avec une

petite quantité de monohydrate, inhibe la résorption ostéoclastique des os et module le métabolisme osseux. Le risédronate a une haute affinité avec les cristaux d'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 postménopausées :** L'ostéoporose est une maladie osseuse dégénérative et débilitante caractérisée par une diminution de la masse osseuse et une augmentation du risque de fracture de la colonne vertébrale, de la hanche et du poignet. Le diagnostic peut être confirmé par la découverte d'une faible masse osseuse, d'une fracture révélée par radiographie, d'antécédents de fracture ostéoporotique, d'une diminution de la taille ou d'une cyphose indiquant une fracture vertébrale. L'ostéoporose se produit chez les hommes et les femmes, mais elle est plus courante chez les femmes après la ménopause.

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

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

des valeurs de départ au sixième mois du traitement et sont demeurés stables pendant un traitement ininterrompu d'une durée allant jusqu'à 3 ans.

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

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

L'inhibition de la résorption osseuse a donné lieu, dans un délai de 6 mois, à des diminutions asymptomatiques et habituellement transitoires, par rapport aux valeurs de départ, du calcium sérique (environ 2%) et du phosphate sérique (environ 5%), de même qu'à des augmentations compensatoires de la parathormone (PTH) sérique, chez les patientes traitées par le risédronate sodique à raison de 5 mg par jour dans le cadre d'essais sur l'ostéoporose postménopausique. Aucune autre diminution du calcium ni du phosphate sériques, ni augmentation de la PTH, n'ont été observées chez des femmes postménopausées traitées pendant une période allant jusqu'à 3 ans. Lors d'un essai de 1 an sur le traitement de l'ostéoporose chez des femmes postménopausées ayant permis de comparer l'administration de risédronate sodique à 35 mg une fois par semaine à 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.

En accord avec les effets de 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 2,5 mg : de 3-3,7%; risédronate sodique à 5 mg : de 4-4,5%) après 12 mois de traitement dans des essais de grande envergure portant sur l'ostéoporose postménopausique. On a également observé, sur la même période, une réponse liée à la dose en mesurant la DMO du col fémoral (risédronate sodique 2,5 mg : de 0,7-0,9%; risédronate sodique à 5 mg : de 1,5-2%). Lors de 2 essais de 1 an sur l'administration hebdomadaire et mensuelle de risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes postménopausées comparant le risédronate sodique à 35 mg une fois par semaine, et le risédronate sodique à 150 mg une 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 [14 ESSAIS CLINIQUES, Traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées](#).

**Traitement de l'ostéoporose chez les hommes, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse :** Dans un essai clinique de 2 ans dans le traitement de l'ostéoporose chez les hommes, le risédronate sodique à 35 mg une fois par semaine a réduit le N-télopeptide du collagène sous forme liée (NTX) dans l'urine (un marqueur de la résorption osseuse) et la phosphatase alcaline osseuse (PAL-O) sérique (un marqueur de l'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**

|  | <b>C<sub>max</sub></b><br><b>(ng/mL)</b> | <b>T<sub>max</sub></b><br><b>(h)</b> | <b>t<sub>1/2,z</sub></b><br><b>(h)</b> | <b>SSC<sub>0-∞</sub></b><br><b>(ng.h/mL)</b> | <b>Clairance</b><br><b>(L/h/kg)</b> | <b>V<sub>z</sub></b><br><b>(L/kg)</b> |
|--|--|--------------------------------------|--|--|-------------------------------------|---------------------------------------|
| Comprimé de 35 mg; dose multiple <sup>a</sup> , état d'équilibre | 10,6                                     | 0,49                                 | nd                                     | 53,3   | 12,9                                | nd                                    |

<sup>a</sup> : administré de manière hebdomadaire; t<sub>1/2, z</sub> est la demi-vie de la phase exponentielle terminale; V<sub>z</sub> est le volume final de distribution 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<sub>max</sub> ~1 heure). L'absorption n'est pas liée à la dose jusqu'à concurrence de 75 mg 2 jours consécutifs par mois; l'exposition systémique augmente de manière non proportionnelle à 150 mg (environ 2 fois supérieure à l'augmentation proportionnelle escomptée d'après la dose). Un état d'équilibre sérique est observé dans un délai de 57 jours d'administration quotidienne. La biodisponibilité orale moyenne du comprimé pelliculé de 30 mg se situe à 0,63 % et est bioéquivalente à celle d'une solution. Lorsque le produit est administré 30 minutes avant le déjeuner, l'étendue de l'absorption est réduite de 55 % comparativement à l'administration à jeun (c.-à-d. aucun aliment ni boisson 10 heures avant l'administration ou 4 heures après celle-ci). L'administration 1 heure avant le déjeuner réduit l'étendue de l'absorption de 30 % comparativement à l'administration à jeun. L'administration 30 minutes avant le déjeuner ou 2 heures après un repas donne des résultats semblables quant à l'étendue de l'absorption.

#### 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<sup>14</sup> indiquent qu'environ 60% de la dose sont distribués dans l'os. Le reste de la dose est excrété dans l'urine. Après l'administration de doses orales répétées à des rats, le captage du risédronate dans les tissus mous a été jugé minime (0,001-

0,01%), et la concentration du médicament a diminué rapidement après la dernière dose.

### **Métabolisme**

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

### **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.
- **Origine 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 Sandoz Risédronate 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 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver dans un endroit sec à température ambiante (entre 15°C et 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : risédronate sodique sous forme héli-pentahydratée

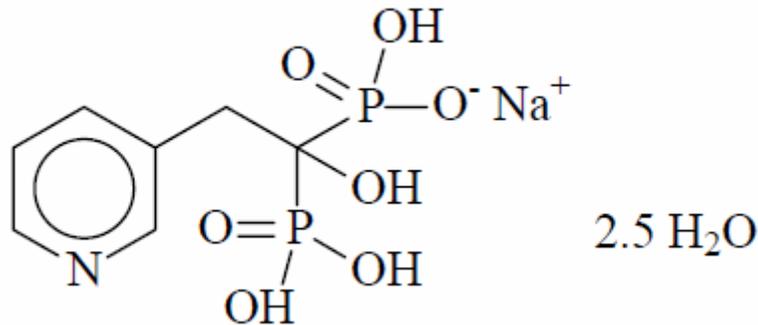
Nom chimique : sel monosodique [1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)éthylidène]bis[acide phosphonique]

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_7H_{10}N Na O_7P_2 \cdot 2.5 H_2O$

Masse moléculaire de la forme anhydre : 305,10 g/mol

Masse moléculaire de la forme héli-pentahydratée : 350,13 g/mol

Formule développée :



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

- Solubilité : Le risédronate sodique est soluble dans une solution de phosphate bipotassique ayant un pH de 7,0, dans l'hydroxyde de sodium 0,1 N et dans l'eau; il est très légèrement soluble dans l'acide chlorhydrique 0,1 N, pratiquement insoluble dans l'éthanol et insoluble dans l'isopropanol.
- pH d'une solution : Le pH d'une solution aqueuse de risédronate sodique à 1,0% est de 4,15.
- pKa : Les 5 valeurs pKa du risédronate sodique sont les suivantes :  $pK_1 = 1,6 \pm 0,2$ ;  $pK_2 = 2,2 \pm 0,2$ ;  $pK_3 = 5,9 \pm 0,1$ ;  $pK_4 = 7,1 \pm 0,1$  et  $pK_5 = 11,7 \pm 0,3$ .

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Études cliniques par indication

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

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

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

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

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

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

Lors de l'étude 5 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 de risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose, pas plus d'ailleurs que celles qui prenaient de l'AAS, des AINS ou des médicaments habituellement utilisés dans le traitement d'ulcères gastroduodénaux.

## **Résultats d'étude**

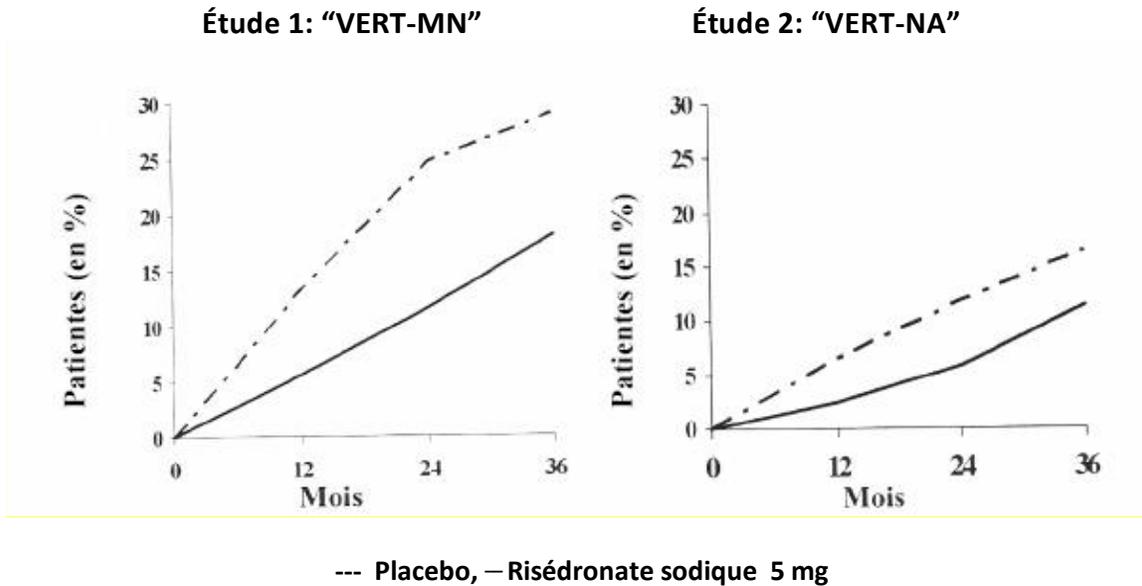
### **Résultats des études 1 et 2**

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

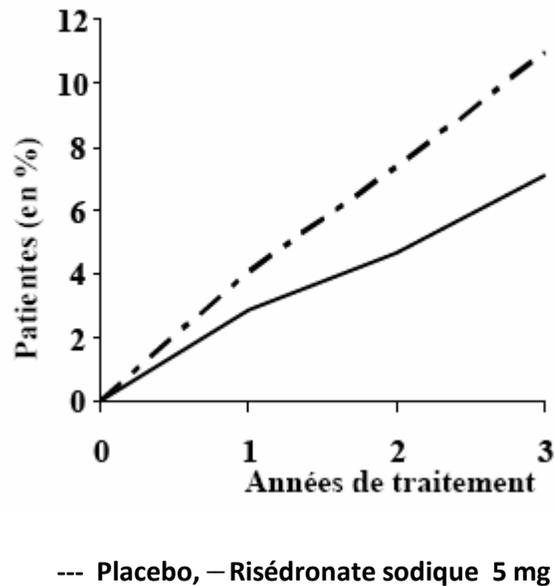
**Tableau 6 – Effet de risédronate sodique sur les fractures, la taille et la densité minérale osseuse dans le traitement de l’ostéoporose chez les femmes postménopausées**

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

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



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



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

La dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique a produit une augmentation progressive de la DMO de la colonne lombaire au cours des 3 années de traitement; cette hausse s’est révélée

statistiquement significative par rapport aux valeurs de départ et au groupe placebo au bout du 6<sup>e</sup> mois, puis lors de toutes les évaluations subséquentes (12<sup>e</sup>, 18<sup>e</sup>, 24<sup>e</sup> et 36<sup>e</sup> mois).

### Résultats des études 3 et 4

**Tableau 7 – Effet de risédronate sodique sur la densité minérale osseuse dans le traitement de l’ostéoporose chez les femmes postménopausées**

| Critères d'évaluation                  |                  | Risédrionate sodique<br>à 5 mg par jour<br>Augmentation<br>moyenne de la DMO<br>% | Placebo<br>Augmentation<br>moyenne de la<br>DMO<br>% | Différence<br>moyenne par<br>rapport au<br>placebo<br>% |
|--|------------------|---|--|---|
| <b>Étude 3</b>                         |                  |   |  |   |
| 6 mois                                 | Colonne lombaire | 3,3   | 0,4  | 2,8**   |
| 24 mois                                | Colonne lombaire | 4,1   | 0,0  | 4,1**   |
|  | Col fémoral      | 1,3   | -1,0   | 2,3*  |
|  | Trochanter       | 2,7   | -0,6   | 3,3**   |
| <b>Étude 4</b>                         |                  |   |  |   |
| 6 mois                                 | Colonne lombaire | 3,3   | 0,7  | 2,6**   |
| 18 mois                                | Colonne lombaire | 5,2   | 0,3  | 5,0**   |
|  | Col fémoral      | 3,1   | 0,2  | 2,8**   |
|  | Trochanter       | 4,8   | 1,4  | 3,3**   |
| vs placebo : * p < 0,01; ** p < 0,001. |                  |   |  |   |

Dans les études 3 et 4, la dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique a produit des augmentations moyennes significatives au niveau de la DMO de la colonne lombaire 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 de risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées – Analyse du principal paramètre d'efficacité chez les patientes s'étant rendues au terme de l'essai**

| Critères d'évaluation         | Risédrone sodique à 5 mg par jour<br>Augmentation moyenne de la DMO<br>%<br>(IC à 95%) | Risédrone sodique à 35 mg 1 fois par semaine<br>Augmentation moyenne de la DMO<br>%<br>(IC à 95%) |
|-------------------------------|--|---|
|                               | n=391  | n=387   |
| 12 mois      Colonne lombaire | 4,0<br>(3,7; 4,3)  | 3,9<br>(3,6; 4,3)   |

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

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

L'examen histologique a montré l'absence, chez les femmes traitées par le risédronate sodique, d'ostéomalacie, de défaut de minéralisation de la substance osseuse ou de tout autre effet

indésirable touchant l'os. Ces données attestent que l'os formé durant le traitement par le risédronate sodique est de qualité normale.

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

**Tableau 9 – Résumé des aspects démographiques des patientes pour les essais cliniques sur risédronate sodique dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées**

| N° d'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 |
| 6          | R, CP, DI, MC, GP       | 2,5 mg/jour ou 5 mg/jour<br>Administration orale<br>2 ans | 383                | 52,7 (42-63)              | 1000 mg              | -          |
| 7          | R, DI, CP, MC, GP       | 35 mg/ semaine<br>Administration orale<br>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 6, et toutes ont reçu un supplément de calcium de 1000 mg/jour.

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

### Résultats de l'étude 6

**Tableau 10 – Effet de risédronate sodique à 5 mg par jour sur la densité minérale osseuse chez les femmes postménopausées sans ostéoporose**

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

\* vs placebo : p < 0,001.

Des augmentations de la DMO ont été observées dès le troisième mois ayant suivi l'instauration du traitement par le risédronate sodique. La prévention de la perte osseuse au niveau de la

colonne vertébrale a été observée chez la grande majorité des femmes traitées par le risédronate sodique. Par contre, la plupart des femmes sous placebo ont subi une perte osseuse significative et progressive, en dépit de l'administration de suppléments de calcium à raison de 1000 mg par jour. La dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique a démontré une efficacité comparable chez les patientes qui présentaient une DMO de départ plus faible (plus de 1 É.-T. en dessous de la moyenne préménopausique) et chez celles dont la DMO était plus élevée.

## Résultats de l'étude 7

**Tableau 11 – Effet de risédronate sodique à 35 mg une fois par semaine sur la densité minérale osseuse chez les femmes postménopausées sans ostéoporose**

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

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

## Administration en concomitance avec une hormonothérapie substitutive

**Tableau 12 – Résumé des aspects démographiques des patientes pour les essais cliniques sur risédronate sodique – administration en concomitance avec une hormonothérapie substitutive**

| N° d'étude | Méthodologie de l'étude                 | Posologie, voie 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<br><br>Placebo et œstrogènes conjugués à 0,625 mg/jour | 524                | 58,9 (37-82)              | Femme postménopausée |

| N° d'étude | Méthodologie de l'étude | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets d'étude (n) | Âge moyen (tranche d'âge) | Sexe |
|------------|-------------------------|---|--------------------|---------------------------|------|
|            |                         | Administration orale<br>1 an              |                    |                           |      |

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

Pour l'inclusion dans l'étude 8, 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 8

**Tableau 13 – Effet de risédronate sodique sur la densité minérale osseuse dans les traitements combinés avec œstrogènes conjugués**

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

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

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

L'évaluation histomorphométrique de 93 échantillons de biopsies osseuses réalisées chez 61 femmes sous traitement œstrogénique qui ont reçu soit un placebo, soit 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 le risédronate sodique) a révélé des diminutions du renouvellement osseux chez les patientes qui prenaient le 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-œstrogènes présentait une structure lamellaire et une minéralisation normales.

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

**Tableau 14 – Résumé des aspects démographiques des patients pour les essais cliniques sur risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez les hommes, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse**

| N° d'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, DI, CP, MC, GP       | Riséronate sodique à 35 mg/semaine<br>Placebo<br>Administration orale<br>2 ans | 191<br>93          | 60,8<br>(36-84)           | 1000 mg              | 400-500 UI |
| R : randomisation; DI : double insu; CP : contrôle contre placebo; MC : multicentrique; GP : groupe parallèle. |                         |  |                    |                           |                      |            |

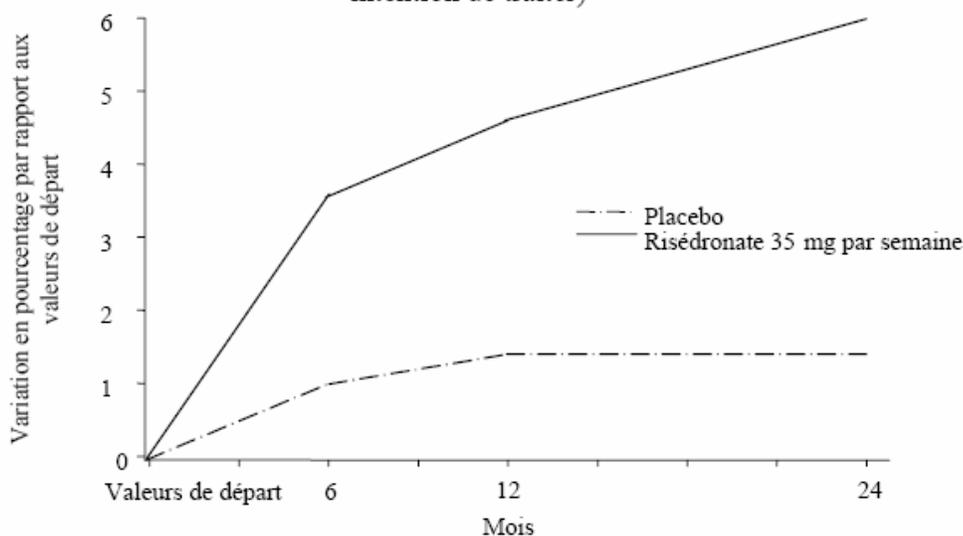
Au début de l'étude d'une durée de 2 ans sur l'ostéoporose chez l'homme, on n'a pas expressément empêché la participation des sujets atteints ou ayant été atteints d'un trouble du tractus gastro-intestinal supérieur ni de ceux prenant de l'AAS, des AINS ou des médicaments habituellement employés pour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

### Résultats de l'étude 9

Riséronate sodique, à la dose de 35 mg une 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 1000 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 le 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 une 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)**

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)



### 14.3 Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative croisée à deux voies, aveugle, randomisée et à simple dose, de Sandoz Risédronate par rapport à Actonel® (Procter & Gamble Pharmaceuticals Canada Inc.), tous deux administrés par dose d'un comprimé de 35 mg, a été menée sur un total de 90 hommes et femmes volontaires en bonne santé (47 hommes et 43 femmes âgés de 18 à 55 ans) à jeun.

**Tableau 4 - Sommaire des données de biodisponibilité comparative - 35 mg de Sandoz Risédronate par rapport à 35 mg d'Actonel® (Procter & Gamble Pharmaceuticals Canada Inc.) administrés à jeun**

| Risédronate<br>(1 × 35 mg)<br>À partir de données mesurées<br><b>non corrigées quant à la teneur</b><br>Moyenne géométrique <sup>2</sup><br>Moyenne arithmétique (% CV) |                             |                             |                                     |   |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|
| Paramètre   | Test*                       | Référence <sup>†</sup>      | Ratio à % des moyennes géométriques | Intervalle de confiance à 90 % <sup>1</sup> |
| ASC <sub>0-t</sub><br>(ng·h/ml)   | 25 170,0<br>29 451,9 (63,2) | 24 537,2<br>29 733,2 (75,9) | 102,58 %                            | 93,09 %-113,04 %                            |

| Risédronate<br>(1 × 35 mg)<br>À partir de données mesurées<br><b>non corrigées quant à la teneur</b><br>Moyenne géométrique <sup>2</sup><br>Moyenne arithmétique (% CV) |                             |                             |                                     |   |
|---|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|
| Paramètre   | Test*                       | Référence <sup>†</sup>      | Ratio à % des moyennes géométriques | Intervalle de confiance à 90 % <sup>1</sup> |
| ASC <sub>0-inf</sub><br>(ng·h/ml)   | 26 818,1<br>31 275,7 (62,3) | 26 283,2<br>32 116,4 (76,1) | 102,03 %                            | 92,56 %-112,49 %                            |
| C <sub>max</sub><br>(ng·h/mL)   | 6 945,4<br>8 305,6 (69,1)   | 6 465,4<br>8 118,1 (87,8)   | 107,42 %                            | 97,37 %-118,51 %                            |
| T <sub>max</sub> <sup>‡</sup><br>(h)  | 0,83 (59,7)                 | 0,86 (48,1)                 |                                     |   |
| T <sub>½ el</sub> <sup>€</sup><br>(h)   | 39,91 (31,7)                | 38,45 (29,3)                |                                     |   |

\* Sandoz Risédronate (risédronate sodique sous forme d'hémipentahydrate) (fabriqué pour Sandoz Canada Inc.)

<sup>†</sup> Actonel® (fabriqué par (Procter & Gamble Pharmaceuticals Canada Inc. et acheté au Canada)

<sup>€</sup> Exprimé en tant que moyenne arithmétique (% CV) seulement

<sup>1</sup> Selon des estimations de la moyenne des moindres carrés

<sup>2</sup> Les moyennes géométriques des moindres carrés sont fournies pour les études non équilibrées

## 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 (5826 mg/m<sup>2</sup>) à des rates et de 1703 mg/kg (10967 mg/m<sup>2</sup>) à des rats. La dose létale minimale chez la souris, le lapin et le chien s'établissait à 4000 mg/kg (10909 mg/m<sup>2</sup>), 1000 mg/kg (10870 mg/m<sup>2</sup>) et 128 mg/kg (2560 mg/m<sup>2</sup>), respectivement. Ces valeurs équivalent à 140 et à 620 fois la dose de 30 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>.

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

mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>. Lors d'études d'une durée de 6 mois et de 1 an sur la toxicité prévoyant l'administration mensuelle répétée à des chiens, la toxicité limitante du risédronate est apparue à la dose de 32 mg/kg (640 mg/m<sup>2</sup>) et s'est traduite par des changements hépatiques, testiculaires et rénaux. Des lésions gastro-intestinales ont été observées à la dose de 16 mg/kg (320 mg/m<sup>2</sup>). Ces doses équivalent à environ 3,5 et 7 fois la dose de 150 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>.

**Cancérogénicité :** 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/m<sup>2</sup>). De même, on n'a constaté aucun signe de pouvoir carcinogène chez des souris mâles et femelles auxquelles on a administré quotidiennement, par gavage pendant 80 semaines, des doses ayant atteint jusqu'à 32 mg/kg/jour (5 fois la dose de 30 mg administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>).

**Génotoxicité :** 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/m<sup>2</sup>). On a constaté une diminution du taux d'implantation chez les rates traitées par des doses égales ou supérieures à 7 mg/kg/jour (environ 2,3 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface en mg/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>). 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/m<sup>2</sup>). Chez les rates traitées pendant la gestation, le nombre de fœtus présentant une ossification incomplète des sternèbres ou du crâne était plus élevé (la différence étant statistiquement significative) à la dose de 7,1 mg/kg/jour (environ 2,3 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>). L'ossification incomplète et les sternèbres non ossifiés étaient plus importantes chez les rates traitées par des doses orales ≥ 16 mg/kg/jour (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>). On a observé une faible incidence de fentes palatines chez les fœtus de rates traitées par des doses orales ≥ 3,2 mg/kg/jour (environ 1 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>). La pertinence de ce résultat pour l'utilisation de risédronate sodique chez l'humain n'est pas connue. Aucun effet significatif sur l'ossification fœtale n'a été observé chez les lapines traitées par des doses orales pouvant atteindre 10 mg/kg/jour pendant la gestation (environ 6,7 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>). Cependant, chez les lapines traitées par 10 mg/kg/jour, 1 des 14 portées a avorté et 1 des 14 portées a été mise bas prématurément.

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

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

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PrACTONEL<sup>MD</sup>, comprimés, 35 mg et 150 mg, PrACTONEL DR<sup>MD</sup>, comprimés à libération retardée, 35 mg, Numéro de contrôle : 261847, Monographie de produit, Allergan Inc. (5 juillet 2022)

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

#### <sup>PR</sup>SANDOZ RISEDRONATE

#### Comprimés de risédronate sodique

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Sandoz 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 **Sandoz Risedronate** sont disponibles.

#### **Pourquoi utilise-t-on Sandoz Risedronate?**

Sandoz Risedronate est utilisé chez les adultes pour :

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

#### **Comment Sandoz Risedronate agit-il?**

Sandoz Risedronate contient du risédronate sodique comme ingrédient médicamenteux. 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. Sandoz 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, Sandoz Risedronate aide à augmenter la densité osseuse.

#### **Quels sont les ingrédients de Sandoz Risedronate?**

Ingrédient médicamenteux : risédronate sodique sous forme héli-pentahydratée

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, polyéthylène-glycol et stéarate de magnésium.

#### **Sandoz Risedronate se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés. Chaque comprimé contient 35 mg de risédronate sodique.

#### **N'utilisez pas Sandoz 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 Sandoz Risedronate (voir **Quels sont les ingrédients de Sandoz Risedronate?**).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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;
- si vous êtes intolérant(e) au lactose ou atteint(e) d'une des maladies héréditaires rares suivantes :
  - une intolérance au galactose,
  - un déficit en lactase propre aux Lapons,
  - une malabsorption du glucose-galactose.

Parce que le lactose est un ingrédient non médicinal des comprimés de 35 mg de Sandoz Risedronate.

### **Autres mises en garde**

**Problèmes gastro-intestinaux :** Si vous ne prenez pas Sandoz Risedronate correctement, vous pourriez éprouver des problèmes à l'œsophage. Cessez de prendre Sandoz 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 de Sandoz 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 de Sandoz Risedronate ou jusqu'à ce que vous ayez pris votre premier repas de la journée ;
- ne prenez PAS Sandoz Risedronate au coucher ni avant de commencer la journée.

**Problèmes oculaires :** Les médicaments comme Sandoz 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 Sandoz Risedronate. Un traitement dentaire doit être effectué avant le début du traitement par Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz 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 Sandoz Risedronate :**

- Les suppléments de vitamines et de minéraux ainsi que les antiacides peuvent contenir des substances qui risquent d'empêcher votre corps d'absorber Sandoz 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 Sandoz Risedronate. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quand et comment prendre ces produits.
- Prendre Sandoz Risedronate en même temps que des corticostéroïdes ou des médicaments contre le cancer 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, parce que ceux-ci peuvent entraîner des problèmes digestifs (maux d'estomac).

#### **Comment Sandoz Risedronate s'administre-t-il ?**

- Prenez Sandoz Risedronate en suivant à la lettre les directives de votre professionnel de la santé.
- Prenez Sandoz Risedronate le matin **à jeun**, au moins 30 minutes avant de manger, boire ou prendre d'autres médicaments.
- Avalez chaque comprimé de Sandoz 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 de Sandoz Risedronate.

#### **Dose habituelle**

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

- 35 mg par semaine de Sandoz Risedronate

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

- 35 mg par semaine de Sandoz Risedronate

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

- 35 mg par semaine de Sandoz Risedronate

#### **Surdose**

Si vous prenez une trop grande quantité de Sandoz Risedronate, 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 Sandoz 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 omise**

Si vous oubliez de prendre votre dose le jour normalement prévu, prenez un comprimé le jour où vous vous apercevez de votre oubli. Vous pouvez reprendre votre calendrier normal pour la dose suivante. Si vous avez oublié votre dose depuis une semaine, ne prenez pas deux

comprimés le même jour. Laissez tomber la dose oubliée et revenez à votre calendrier normal.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Risedronate?**

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

| <b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>   |   |                          |  |
|---|---|--------------------------|--|
| <b>Symptôme ou effet</b>  | <b>Communiquer avec votre professionnel de la santé</b> |                          | <b>Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux</b> |
|   | <b>Dans les cas sévères seulement</b>                   | <b>Dans tous les cas</b> |  |
| <b>FRÉQUENT</b>   |   |                          |  |
| <b>Douleurs aux os, aux articulations ou aux muscles</b>  | √   |                          |  |
| <b>Problèmes d’œsophage et d’estomac</b> : douleurs abdominales, douleur ou difficulté à avaler, vomissements de sang, brûlures d’estomac, douleur à la poitrine ou au sternum, selles noires ou sanguinolentes |   |                          | √  |
| <b>PEU FRÉQUENT</b>   |   |                          |  |
| <b>Problèmes à l’œil</b> : douleur, rougeur ou enflure de l’œil, sensibilité à la lumière, baisse de la vision  |   |                          | √  |
| <b>RARE</b>   |   |                          |  |
| <b>Douleur à la langue</b>  |   | √                        |  |
| <b>Troubles de la mâchoire</b>  |   | √                        |  |

| Effets secondaires graves et mesures à prendre   |  |                   |   |
|--|--|-------------------|---|
| Symptôme ou effet  | Communiquer avec 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 |   |
| <b>(ostéonécrose)</b> : 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. |  |                   |   |
| <b>TRÈS RARE</b>   |  |                   |   |
| <b>Réactions allergiques</b> : urticaire, éruptions cutanées (avec ou sans vésicules); boursouffure du visage, des lèvres, de la langue, ou de la gorge; difficultés ou douleurs à la déglutition; difficultés respiratoires   |  |                   | √   |
| <b>Hypocalcémie (faible taux de calcium sanguin)</b> : engourdissement, picotements ou spasmes musculaires   |  | √                 |   |
| <b>Fractures du fémur atypiques</b> : douleur nouvelle ou inhabituelle à la hanche, à l'aîne ou à la cuisse  |  | √                 |   |

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode 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 à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé en :

- 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 au 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 les comprimés dans leur emballage d'origine dans un endroit sec à une température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## Pour en savoir plus sur Sandoz Risedronate :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible 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 le site Web du fabricant ([www.sandoz.ca](http://www.sandoz.ca)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-3062.

Le présent feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 22 février 2023