

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

**Pr AA-RISEDRONATE DR**

Comprimés de risédronate sodique à action retardée

Comprimés à libération retardée à 35 mg (sous forme hémi-pentahydratée), voie orale

Bisphosphonates (code ATC : M05BA07)

AA PHARMA INC.  
1165 Creditstone Road, Unit #1  
Vaughan, Ontario  
L4K 4N7

Date d'approbation initiale :  
8 septembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 278226

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Sans objet

### 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 POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration .....	5
4.5 Dose oubliée .....	6
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>6</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....</b>	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>7</b>
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes .....	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants .....	10
7.1.4 Personnes âgées.....	11
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>11</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	11
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	11
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des e cliniques.....	14
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	14

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	14
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>15</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	15
9.3	Interactions médicament-comportement.....	15
9.4	Interactions médicament-médicament .....	15
9.5	Interactions médicament-aliment.....	18
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	18
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	18
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>19</b>
10.1	Mode d'action .....	19
10.2	Pharmacodynamie .....	19
10.3	Pharmacocinétique .....	21
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>23</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>23</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>24</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>24</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>25</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	25
	Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées .....	25
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	36
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>37</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>37</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 POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

AA-RISEDRONATE DR (comprimés de risédronate sodique à action retardée) est indiqué pour :

- Le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

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

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

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

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

#### 1.1 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 les comprimés de risédronate sodique et comprimés de risédronate sodique à libération retardée, de 26 à 46 % des patientes étaient âgées de 65 à 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

AA-RISEDRONATE DR est contre-indiqué :

- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité au résidronate 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, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).
- En cas d'hypocalcémie. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

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

### 4.2 Dose recommandée et modification 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 :** Le schéma posologique recommandé est une dose hebdomadaire (comprimés à libération retardée de 35 mg, 1 fois par semaine), par voie orale.
- **Insuffisance rénale :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une clairance de la créatinine  $\geq 30$  mL/min ou chez les patients âgés. L'emploi d'AA-RISEDRONATE DR n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une 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

#### Comprimés AA-RISEDRONATE DR (risédronate sodique) à libération retardée

- AA-RISEDRONATE DR doit être pris le matin, avec le déjeuner, qui peut être composé d'aliments riches en matières grasses, de café, de thé, de lait, de jus d'orange, etc. Voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#). Une incidence supérieure de

douleurs abdominales hautes a été enregistrée lorsqu'AA-RISEDRONATE DR a été pris à jeun, avant le déjeuner. Voir [9.5 Interactions médicament-aliment](#).

- Chaque comprimé AA-RISEDRONATE DR 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 AA-RISEDRONATE DR ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- Les comprimés AA-RISEDRONATE DR ne doivent pas être mâchés, coupés, ni écrasés. Il faut faire attention de ne pas abîmer l'enrobage externe du comprimé qui doit rester intact jusqu'à ce que le comprimé parvienne dans l'intestin grêle, où il se dissoudra et où l'ingrédient actif sera libéré. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).
- Les suppléments de calcium et les antiacides peuvent nuire à l'absorption d'AA-RISEDRONATE DR. Par conséquent, ils doivent être administrés à un autre moment de la journée qu'AA-RISEDRONATE DR.
- 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 d'AA-RISEDRONATE DR.

#### 4.5 Dose oubliée

**Dose hebdomadaire :** Les patients doivent être informés que s'ils omettent une dose d'AA-RISEDRONATE DR à 35 mg le jour prévu, ils devraient prendre 1 comprimé le jour où ils constatent leur omission. 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 les comprimés de risédronate sodique et réduire l'absorption du médicament; les effets de cette mesure sur l'absorption de comprimés de risédronate sodique à libération retardée n'ont pas été évalués. La préparation de comprimés de risédronate sodique à libération retardée est moins sensible aux effets liants des cations divalents. En cas de surdosage important, on peut envisager d'éliminer le médicament non absorbé par lavage gastrique, pourvu que ce dernier soit réalisé dans un délai de 30 minutes suivant l'ingestion. Les modalités habituellement efficaces dans le traitement de l'hypocalcémie, y compris l'administration de calcium par voie intraveineuse, devraient ramener le taux de calcium ionisé à la normale et soulager les signes et les symptômes d'hypocalcémie.

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

**Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage**

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	AA-RISEDRONATE DR, comprimés entérosolubles à libération retardée à 35 mg	Acide stéarique, cellulose microcristalline, citrate d'éthyle, copolymère d'acide méthacrylique, EDTA de disodium, glycolate d'amidon sodique, oxyde de fer jaune, polysorbate 80, silice colloïdale, stéarate de magnésium et talc.

AA-RISEDRONATE DR : comprimé pelliculé jaune, ovale et biconvexe, portant l'inscription « 35 » sur un côté et aucune inscription sur l'autre.

Offert en plaquettes alvéolées de 4 comprimés et en bouteilles de 30 comprimés.

AA-RISEDRONATE DR est offert sous forme de comprimé entérosoluble qui retarde la libération du risédronate jusqu'à son arrivée dans l'intestin grêle.

## 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 AA-RISEDRONATE DR.

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

Les comprimés AA-RISEDRONATE DR à libération retardée sont formulés de manière à libérer le risédronate dans l'intestin grêle, ce qui lui permet d'être absorbé efficacement lorsqu'il est pris au même moment que le déjeuner. Les autres préparations de risédronate sodique en comprimés doivent être prises à jeun, au moins 30 minutes avant d'ingérer le premier aliment de la journée. Pour cette raison, le risédronate sodique en comprimés à 35 mg ne doit pas être substitué par AA-RISEDRONATE DR à 35 mg.

Des directives posologiques complètes (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [4.4 Administration](#)) sont données plus loin pour vous permettre d'administrer correctement AA-RISEDRONATE DR.

## Gastro-intestinal

Les bisphosphonates peuvent causer des troubles des voies digestives supérieures comme la dysphagie, l'œsophagite, l'ulcère de l'œsophage et l'ulcère gastrique (voir [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 AA-RISEDRONATE DR 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 tests de laboratoire

***Ostéonécrose de la mâchoire*** : Avant un traitement par AA-RISEDRONATE DR, 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 AA-RISEDRONATE DR. Pendant un traitement par AA-RISEDRONATE DR, le patient doit aller régulièrement chez le dentiste.

## Musculo-squelettique

***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 mise en marché](#)).

Avant un traitement par AA-RISEDRONATE DR, 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 AA-RISEDRONATE DR.

Pendant un traitement par le risédronate sodique, le patient doit conserver une bonne hygiène buccodentaire, aller régulièrement chez le dentiste et signaler sans tarder tout symptôme



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

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

- Puissance des médicaments qui inhibent la résorption osseuse (risque plus élevé pour les composés très puissants);
- Voie d'administration (un risque plus élevé existe dans le cas d'une administration parentérale);
- Dose cumulative de médicament contre la résorption osseuse;
- Maladies concomitantes (p. ex. anémie, coagulopathies) et tabagisme;
- Maladie parodontale, dentiers ou prothèses dentaires mal ajustés, antécédents de maladies dentaires.

**Fractures fémorales sous-trochantériennes et diaphysaires atypiques** : Des fractures atypiques du corps du fémur dites « à faible énergie » ou attribuables à un traumatisme léger ont été signalées chez des 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 détecter 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 musculos-quelettique*** : La surveillance post-commercialisation 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. Il faut envisager l'arrêt du traitement si des symptômes graves surviennent.

### **Ophthalmologique**

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

### **Rénal**

L'emploi 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 Allaitement**

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; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 7.1.4 Personnes âgées

Dans les études portant sur le traitement de l'ostéoporose par comprimés de risédronate sodique à libération retardée, 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 musculo-squelettiques, bien que rarement graves, ont constitué un effet indésirable fréquemment signalé chez les patients ayant reçu le risédronate sodique en comprimés et le risédronate sodique en comprimés à libération retardée, quelles que soient l'indication et la forme posologique.

Lors d'études portant sur le traitement de l'ostéoporose par comprimés de risédronate sodique à libération retardée, 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 dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

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

	<b>Comprimés de risédronate sodique à 5 mg n = 1 742 (%)</b>	<b>Placebo n = 1 744 (%)</b>
<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
* Considérés comme étant possiblement ou probablement liés à la prise du médicament par les 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 comprimés de risédronate sodique à 35 mg à l'administration quotidienne de comprimés de risédronate sodique à 5 mg dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, les profils d'innocuité et de tolérabilité ont été similaires, dans l'ensemble, pour les 2 schémas posologiques par voie orale.

La proportion de patientes ayant souffert d'un trouble des voies digestives supérieures et la nature de cette manifestation étaient comparables dans le groupe traité par comprimés de risédronate sodique à raison de 35 mg, 1 fois par semaine, et dans le groupe ayant reçu AA-

RISEDRONATE DR à raison de 5 mg par jour. En plus des effets indésirables susmentionnés signalés dans le cadre des essais cliniques sur l'ostéoporose avec comprimés de risédronate sodique, on a signalé de l'arthralgie (comprimés de risédronate sodique à 35 mg, 2,1 %; risédronate sodique en comprimés à 5 mg, 1,3 %) chez  $\geq 1$  % des patientes, et chez un plus grand nombre de patientes recevant comprimés de 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 comprimés de risédronate sodique à 35 mg (1 fois par semaine) avec un placebo dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, les profils d'innocuité et de tolérabilité globaux des 2 groupes étaient comparables à l'exception de l'arthralgie.

En particulier, 1,5 % des patientes du groupe recevant comprimés de risédronate sodique à 35 mg (1 fois par semaine) et 0,7 % des patientes du groupe placebo ont présenté une arthralgie. Le profil d'innocuité global observé dans cette étude n'a démontré aucune différence significative entre les traitements par le risédronate sodique en comprimés à 5 mg (1 fois par jour) et par comprimés de risédronate sodique à 35 mg (1 fois par semaine).

**Comprimés de risédronate sodique à libération retardée :** Dans une étude multicentrique à double insu d'une durée de 2 ans ayant comparé l'administration hebdomadaire après le déjeuner de comprimés de risédronate sodique à libération retardée à 35 mg à celle du risédronate sodique en comprimés à 5 mg 1 fois par jour dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées, des manifestations gastro-intestinales indésirables ont été signalées chez 38,8 % des patientes recevant comprimés de comprimés de risédronate sodique à libération retardée à 35 mg, comparativement à 34,9 % de celles ayant reçu le risédronate sodique en comprimés à 5 mg. Des douleurs abdominales, des vomissements et des douleurs abdominales hautes ont été signalés plus fréquemment par des patientes traitées par comprimés de risédronate sodique à libération retardée (6,2, 4,9 et 3,6 %) que par celles prenant le risédronate sodique en comprimés à 5 mg (3,3, 3,3 et 2,6 %). Les autres manifestations signalées plus fréquemment par les patientes ayant reçu comprimés de risédronate sodique à libération retardée comprenaient la diarrhée, la constipation, la rhinopharyngite, l'infection des voies respiratoires supérieures et la pharyngite.

**Résultats endoscopiques :** On a finalement réalisé des endoscopies chez un nombre égal de patients dans les deux groupes : 75 patients recevant des comprimés de risédronate sodique de 5 mg une fois par jour et 75 patients recevant un placebo, qui présentaient des troubles gastro-intestinaux modérés ou graves.

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 en comprimés : 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 en comprimés. 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 en comprimés : 39 %; placebo : 51 %).

Aux évaluations effectuées au terme de 1 an de traitement dans les études ayant comparé comprimés de risédronate sodique à action retardée à 35 mg 1 fois par semaine au risédronate sodique en comprimés 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 gastro-intestinaux modérés à graves.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des e cliniques**

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez  $\leq 1$  % des patients ayant reçu comprimés de 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 de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

#### **Conclusions de l'essai clinique**

De faibles diminutions asymptomatiques des concentrations sériques de calcium et de phosphore ont été observées chez certains patients. Des élévations asymptomatiques des concentrations de parathormone (PTH) ont été notées chez certains patients prenant comprimés de risédronate sodique à libération retardée. 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 mise en marché**

**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 [Musculo-squelettique](#).

**Ophthalmologique** : Conjonctivite, épisclérite, iritis, sclérite et uvéite. Voir [Ophthalmologique](#).

## 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.

Des études menées *in vitro* semblent indiquer que la quantité d'EDTA contenue dans la préparation de comprimés de risédronate sodique à libération retardée (environ 1,5 mM) n'influence pas significativement la solubilité aqueuse des antiviraux (nelfinavir, lamivudine et emtricitabine) et des médicaments à faible indice thérapeutique (digoxine, carbonate de lithium et chlorure de potassium). Par conséquent, leur administration concomitante avec comprimés de risédronate sodique à libération retardée est peu susceptible de nuire à leur absorption.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec les comportements n'a été établie.

### 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 bêtabloquants, des diurétiques thiazidiques, des glucocorticoïdes, des anticoagulants, des anticonvulsivants et des glucosides cardiotoniques). Bien qu'aucun signe manifeste d'interaction cliniquement significative n'ait été relevé dans le cadre des études cliniques, ces

données ne permettent pas d'écarter le risque de telles interactions.

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre/non usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Antiacides et suppléments de calcium contenant des cations polyvalents (comme le calcium, le magnésium, l'aluminium et le fer)	EC/T	Interférence avec l'absorption du risédronate sodique en comprimés et de comprimés de risédronate sodique à libération retardée. L'administration conjointe de comprimés de risédronate sodique à libération retardée et d'un supplément de calcium après le déjeuner a réduit la biodisponibilité de risédronate sodique d'environ 38 %.	Ces médicaments doivent donc être administrés à un autre moment de la journée qu'AA-RISEDRONATE DR (voir <a href="#">4.4 Administration</a> ).
Hormonothérapie substitutive (HTS)	EC	Pas d'effet clinique significatif pour comprimés de risédronate sodique.	Si approprié, comprimés de risédronate sodique peut être utilisé en même temps qu'une HTS (voir <a href="#">Administration en concomitance avec une Administration</a> concomitante de comprimés de risédronate sodique à libération retardée et d'une HTS).
Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> (anti-H <sub>2</sub> ) et inhibiteurs de la pompe à protons	EC	Parmi les utilisateurs d'anti-H <sub>2</sub> et d'IPP, l'incidence des événements indésirables des voies digestives	Au sein du groupe de plus de 5 700 patients ayant pris part aux études de phase III sur l'emploi du risédronate sodique en comprimés à raison de 5 mg



Nom propre/non usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
(IPP)		supérieures a été comparable entre les patients traités par comprimés de risédronate sodique à action retardée et ceux qui ont reçu un placebo.	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 du risédronate sodique en comprimés chez des femmes ménopausées 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.
		<p>Il a été démontré que l'administration concomitante d'IPP et de comprimés de risédronate sodique à action retardée altère la biodisponibilité de comprimés de risédronate sodique à action retardée (voir <a href="#">10.3 Pharmacocinétique</a>).</p> <p>Les effets de l'administration concomitante d'anti-H<sub>2</sub> sur la biodisponibilité de comprimés de risédronate sodique à action retardée n'ont pas été évalués.</p>	<p>Dans l'essai de 2 ans au cours duquel on a comparé les posologies quotidiennes de comprimés de risédronate sodique à libération retardée chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, au moins 8 % et 14 % des participantes faisaient usage d'anti-H<sub>2</sub> ou d'IPP dans le groupe recevant comprimés de risédronate sodique à libération retardée et dans celui recevant 5 mg par jour, respectivement.</p> <p>L'administration concomitante d'AA-RISEDRONATE DR et d'anti-H<sub>2</sub> ou d'IPP est déconseillée.</p>

Nom propre/non usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'angiogenèse	T	Ostéonécrose de la mâchoire	L'administration concomitante de risédronate sodique et d'un inhibiteur de l'angiogenèse peut augmenter le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. La prudence est donc de mise. Les patients qui prennent un inhibiteur de l'angiogenèse doivent subir un examen dentaire avant de commencer un traitement par du risédronate sodique en comprimés ou AA-RISEDRONATE DR (voir <a href="#">Musculo-squelettique</a> ).
Légende – EC : étude clinique; T : théorique			

Dans l'étude de phase III ayant comparé l'administration hebdomadaire de comprimés de risédronate sodique à libération retardée à 35 mg tout de suite après le déjeuner au risédronate sodique en comprimés à 5 mg par jour, 22 % des utilisatrices d'AINS/d'AAS, tous groupes confondus, ont présenté des réactions gastro-intestinales hautes indésirables. Parmi les non-utilisatrices, 16 % des patientes qui prenaient chaque semaine comprimés de risédronate sodique à libération retardée à 35 mg tout de suite après le déjeuner ont souffert d'une telle réaction indésirable, comparativement à 13 % de celles traitées par le risédronate sodique en comprimés à 5 mg par jour.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

AA-RISEDRONATE DR doit être pris avec de la nourriture. Lorsqu'il a été comparé à celui par le risédronate sodique en comprimés à 5 mg, le traitement par comprimés de risédronate sodique à libération retardée a entraîné une incidence supérieure de douleurs abdominales hautes alors qu'il était administré avant le déjeuner, à jeun. Voir [4.4. Administration](#) pour obtenir des renseignements concernant la posologie.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

### 9.7 Interactions médicament-tests 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 en comprimés et comprimés de risédronate sodique à libération retardée.

## 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 par le risédronate réduisait le renouvellement osseux (c.-à-d. la fréquence d'activation, soit la fréquence à laquelle les foyers de remodelage osseux sont activés) et la résorption osseuse aux foyers de remodelage.

### 10.2 Pharmacodynamie

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

Chez l'humain en bonne santé, la formation et la résorption osseuses sont étroitement liées; le vieil os est résorbé et remplacé par de l'os nouvellement formé. Dans le cas de l'ostéoporose postménopausique, la résorption osseuse l'emporte sur l'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 du risédronate sodique en comprimés à des femmes ménopausées s'est traduite, à des doses quotidiennes de 2,5 mg seulement, par des diminutions liées à la dose des marqueurs biochimiques du

renouvellement osseux, y compris les marqueurs urinaires de la résorption osseuse et les marqueurs sériques de l'ostéoformation.

Dans une étude d'une durée de 2 ans ayant comparé l'administration hebdomadaire de comprimés de risédronate sodique à libération retardée à 35 mg à la prise quotidienne du risédronate sodique en comprimés à 5 mg dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées, un semblable pourcentage moyen de variation de la calcémie et de la phosphatémie a été observé entre le début de l'étude et le terme des 2 années de traitement pour les 2 schémas posologiques oraux. Les effets sur la PTH d' comprimés de risédronate sodique à libération retardée à 35 mg par semaine et du risédronate sodique en comprimés à 5 mg par jour ont été évalués auprès de femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose. Au terme de 2 ans de traitement, parmi les femmes dont le taux était normal au départ, une concentration de PTH supérieure à 65 ng/L (limite supérieure de la normale) a été enregistrée chez 12 % des femmes traitées par comprimés de risédronate sodique à libération retardée à 35 mg chaque semaine tout de suite après le déjeuner et 6 % de celles recevant du risédronate sodique en comprimés à 5 mg par jour. Toujours parmi les femmes dont le taux était normal au départ, une concentration de PTH supérieure à 97 ng/L (1,5 fois la limite supérieure de la normale) a été notée à 2 ans chez 3 % des femmes traitées par comprimés de risédronate sodique à libération retardée à 35 mg chaque semaine tout de suite après le déjeuner et aucune des femmes recevant du risédronate sodique en comprimés à 5 mg par jour. Aucun écart significatif sur le plan clinique n'a été relevé entre les groupes de traitement pour ce qui est des concentrations de calcium, de phosphore et de magnésium.

Dans l'étude d'une durée de 2 ans sur les comprimés de risédronate sodique à libération retardée à 35 mg par semaine, il a été démontré qu'au terme de 1 et de 2 ans de traitement, les comprimés de comprimés de risédronate sodique à libération retardée à 35 mg par semaine étaient non inférieurs au schéma quotidien des comprimés de risédronate sodique à 5 mg pour la variable d'efficacité principale, soit le pourcentage de variation de la DMO de la colonne lombaire par rapport aux valeurs de départ. Les résultats des 2 groupes de traitement étaient également semblables au chapitre du pourcentage de variation par rapport aux valeurs de départ de la DMO de tout le fémur proximal, du grand trochanter et du col fémoral. Une non-infériorité des comprimés de comprimés de risédronate sodique à libération retardée par rapport aux comprimés de risédronate sodique à 5 mg a été constatée. Au terme de 2 ans de traitement, le pourcentage moyen de variation de la DMO de la colonne lombaire par rapport aux valeurs de départ était de 4,1 % pour le risédronate sodique à 5 mg et de 5,2 % pour les comprimés de comprimés de risédronate sodique à libération retardée à 35 mg (intervalle de confiance [IC] de la limite supérieure à -0,355 %). Voir [Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées](#).

Les comprimés d'AA-RISEDRONATE DR sont enduits d'un enrobage gastrorésistant qui retarde la libération du risédronate jusqu'à son arrivée dans l'intestin grêle. Les comprimés des autres préparations de risédronate sodique sont pelliculés.

### 10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du risédronate

	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$t_{1/2}, z$ (h)	$ASC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	Clairance (L/h/kg)	$V_z$ (L/kg)
Comprimé DR à 35 mg; dose unique	14,1	3,0 <sup>a</sup>	nd	34,2 <sup>b</sup>	nd	nd
<sup>a</sup> = moyenne géométrique; $t_{1/2}, z$ demi-vie de la phase exponentielle terminale. $V_z$ est le volume final de distribution non corrigé pour la biodisponibilité; nd non déterminé. <sup>b</sup> = $ASC_{0-\infty}$ (aire sous la courbe, avant le traitement jusqu'à la dernière concentration quantifiable).						

#### Absorption

Comprimés de risédronate sodique à libération retardée en comprimé à 35 mg à libération retardée a atteint sa concentration sérique maximale en 3 heures environ. Les données sur son excrétion urinaire ont révélé que la fraction absorbée de la dose de comprimés de risédronate sodique à libération retardée est indépendante de la dose pour toute la gamme posologique étudiée (dose unique, 20-100 mg).

Dans une étude pharmacocinétique croisée ayant évalué les effets de la nourriture sur le médicament, la biodisponibilité des comprimés de comprimés de risédronate sodique à libération retardée à 35 mg à libération retardée a diminué d'environ 30 % lorsqu'ils ont été administrés immédiatement après un déjeuner riche en matières grasses, comparativement à leur administration 4 heures avant un repas. La biodisponibilité des comprimés à 35 mg de comprimés de risédronate sodique à libération retardée administrés après un déjeuner riche en matières grasses était environ de 2 à 4 fois supérieure à celle des comprimés pelliculés à 35 mg de risédronate administrés 30 minutes avant un déjeuner de ce genre. D'une étude à l'autre, la biodisponibilité de comprimés de risédronate sodique à libération retardée n'a pas été influencée par différents types de déjeuners, renfermant tous diverses quantités de matières grasses et de calories.

Dans une autre étude, l'administration de comprimés de risédronate sodique à libération retardée après le souper a entraîné une augmentation d'environ 87 % de l'exposition au médicament, comparativement à son administration après le déjeuner. L'innocuité et l'efficacité de l'administration de comprimés de risédronate sodique à libération retardée après le souper n'ont pas été évaluées. Voir [4.4 Administration](#).

Une étude pharmacocinétique croisée menée après l'approbation du médicament a évalué

l'incidence de l'administration concomitante d'ésoméprazole sur la biodisponibilité de comprimés de risédronate sodique à libération retardée. L'ésoméprazole était administré 1 heure avant le déjeuner pendant une période de 6 jours précédant une dose de comprimés de risédronate sodique à libération retardée administrée après le déjeuner au jour 6. Les valeurs médianes résultantes du  $T_{max}$  étaient plus courtes (3,5 p/r à 5,0 heures), et les valeurs de la  $C_{max}$  et de l'ASC de comprimés de risédronate sodique à libération retardée ont augmenté de 60 % et de 22 %, respectivement. Une augmentation de 47 % de la quantité de risédronate excrétée a aussi été observée.

### Distribution

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est de 6,3 L/kg chez l'humain. La liaison protéique du médicament dans le plasma humain est d'environ 24 %. Les études précliniques effectuées chez des rats et des chiens auxquels on a administré par voie intraveineuse des doses uniques de risédronate marquées au  $C^{14}$  indiquent qu'environ 60 % de la dose est distribué 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 à 0,01 %), et la concentration du médicament a diminué rapidement après la dernière dose.

### Métabolisme

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

### Élimination

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

### Populations et états pathologiques particuliers

- **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 d'AA-RISEDRONATE DR n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) en raison d'une expérience clinique insuffisante.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposer à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C.

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

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune instruction particulière de manipulation.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

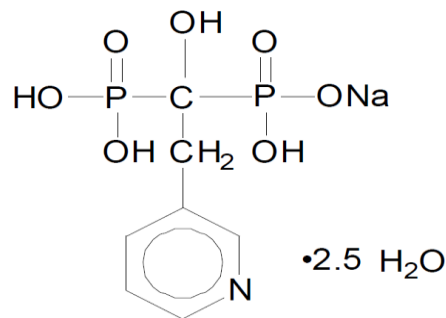
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Risédronate sodique héli-pentahydraté

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_7H_{10}NO_7P_2Na \cdot 2.5H_2O$   
 Masse moléculaire de la forme anhydre : 305,10 g/mol  
 Masse moléculaire de la forme héli-pentahydratée : 350,13 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le risédronate sodique se présente sous la forme d'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 de pH 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 en solution : Le pH d'une solution aqueuse de risédronate sodique à 1,0 % est de 4,15.
- Constantes de dissociation : Les 5 valeurs de  $pK_a$  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 Essais cliniques par indication

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

**Tableau 5 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans les essais cliniques sur le risédronate sodique en comprimés ou AA-RISEDRONATE DR dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées**

N° d'étude	Conception de l'étude <sup>a</sup>	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Supplément quotidien**
					Vitamine D
1 VERT-MN	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour – 2 ans 5 mg/jour – 3 ans Placebo – 3 ans Administration orale	1 226	71,0 (48-85)	≤ 500 UI
2 VERT-NA	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour – 1 an 5 mg/jour – 3 ans Placebo – 3 ans Administration orale	2 458	68,6 (28-85)	≤ 500 UI
3	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour, 5 mg/jour ou placebo Administration orale 2 ans	543	64,7 (45-80)	-
4	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour, 5 mg/jour ou placebo Administration orale 12-18 mois	648	62,5 (39-80)	-
5	R, CA, DI, MC, GP	5 mg/jour, 35 mg/semaine* ou 50 mg/semaine* Administration orale 12 mois	1 456	67,9 (48-95)	≤ 500 UI

N° d'étude	Conception de l'étude <sup>a</sup>	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Supplément quotidien**
					Vitamine D
6	R, CA, DI, MC, GP	5 mg/jour ou 35 mg/semaine*† Administration orale 24 mois	922	65,7 (50-87)	800-1 000 UI
7	R, CA, DI, MC, GP	5 mg/jour ou 150 mg 1 fois/mois* Administration orale 12 mois	1 292	64,9 (50-88)	400-500 à 1 000 UI

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. † Comprimés gastrorésistants à 35 mg pris après et avant le déjeuner.  
\*\* 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 au départ. Toutes les fractures (fractures vertébrales symptomatiques/douloureuses/cliniques et fractures vertébrales asymptomatiques/non douloureuses/silencieuses) ont été systématiquement enregistrées et mesurées par radiographies annuelles.

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

Lors des études 5 à 7, les patientes présentaient soit une masse osseuse de la colonne lombaire excédant 2,5 É.-T. sous la moyenne préménopausique, soit une masse osseuse de la colonne lombaire excédant 2,0 É.-T. sous la moyenne préménopausique et une fracture vertébrale préexistante.

Les patientes qui présentaient, au départ, des troubles des voies digestives supérieures ou des antécédents de telles anomalies n'étaient pas exclues d'emblée des études sur l'administration quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle du risédronate sodique en comprimés ou l'administration hebdomadaire de comprimés 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 des études

## Résultats des études 1 et 2 :

Les essais de base sur l'emploi du risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique démontrent clairement qu'une dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique réduit l'incidence des fractures vertébrales chez les patientes présentant une faible masse osseuse et ayant subi des fractures vertébrales, peu importe l'âge, le nombre d'années écoulées depuis la ménopause ou la gravité de la maladie au début de l'essai. À la dose quotidienne de 5 mg, le risédronate sodique a réduit considérablement le risque de nouvelles fractures vertébrales dans chacun des 2 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 du risédronate sodique sur la résistance osseuse.

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

Critères d'évaluation	Risédronate sodique en comprimés à 5 mg	Placebo	Différence moyenne par rapport au placebo	Réduction du risque relatif %	Valeur p
<b>Étude 1 : VERT-MN</b>					
Incidence cumulative de nouvelle fracture vertébrale sur 3 ans (% de patientes)	18,1	29,0		49	<0,001
Variation annuelle médiane de la taille <sup>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

Critères d'évaluation		Riséronate sodique en comprimés à 5 mg	Placebo	Différence moyenne par rapport au placebo	Réduction du risque relatif %	Valeur p
36 mois	Col fémoral	2,0	-1,0	3,1		<0,001
	Trochanter	5,1	-1,3	6,4		<0,001
	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
<p>a Mesurée avec un stadiomètre.</p> <p>b Fractures non vertébrales liées à l'ostéoporose (hanche, poignet, humérus, clavicule, bassin et jambe).</p>						

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

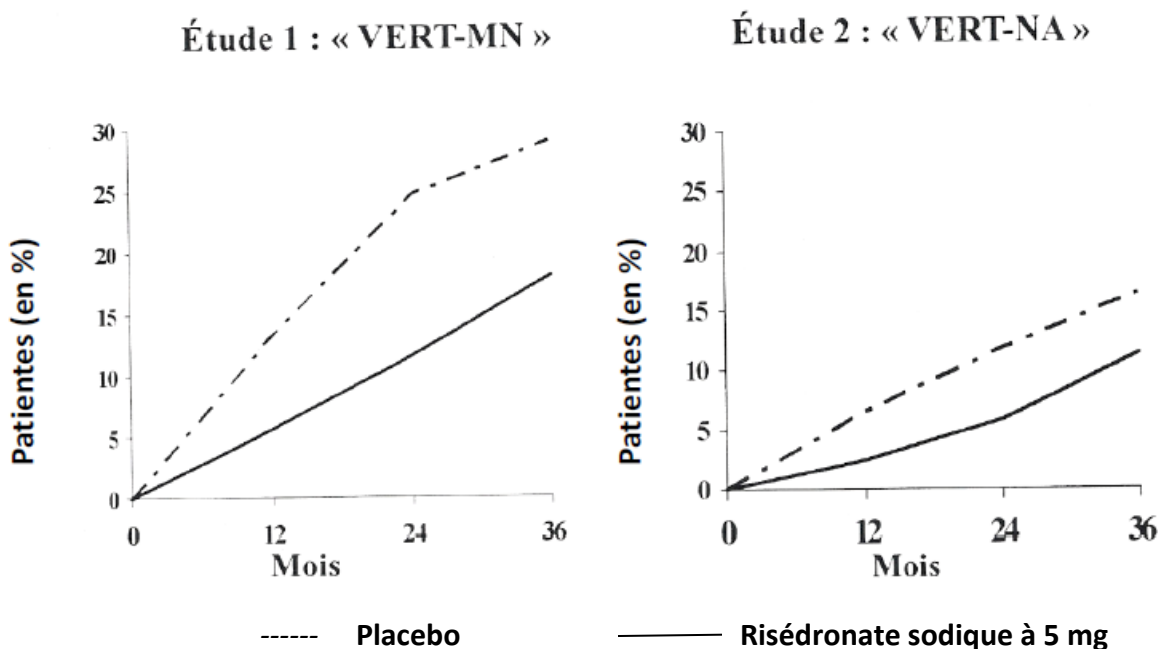
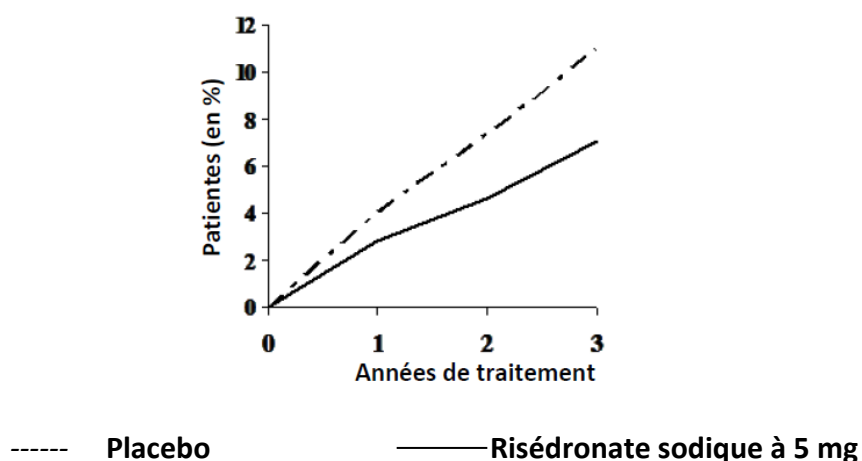


Figure 2 – Incidence cumulative des fractures non vertébrales liées à l'ostéoporose

Études 1 et 2 combinées



Le traitement par le risédronate sodique en comprimés à 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 du risédronate sodique en comprimés sur la densité minérale osseuse dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées**

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

Dans les études 3 et 4, la dose quotidienne du risédronate sodique en comprimés à 5 mg 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 risédronate sodique en comprimés à 5 mg 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 ménopausées – Analyse du principal paramètre d'efficacité chez les patientes s'étant rendues au terme de l'essai**

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

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

Dans les essais sur le risédronate sodique en comprimés à 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 8](#)). Le fait qu'au cours de l'étude de 1 an comparant l'administration hebdomadaire de comprimés de risédronate sodique à 35 mg à l'administration quotidienne du risédronate sodique en comprimés 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, comprimés de risédronate sodique à 35 mg administré 1 fois par semaine est similaire sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité au risédronate sodique en comprimés à 5 mg administré 1 fois par jour.

### Résultats de l'étude 6 :

**Tableau 9 – Comparaison entre comprimés de risédronate sodique à libération retardée administré chaque semaine et le risédronate sodique en comprimés administré quotidiennement dans le traitement de l’ostéoporose chez les femmes ménopausées – Analyse du principal paramètre d’efficacité\***

Critères d'évaluation		Riséronate sodique en comprimés à 5 mg Administration quotidienne Augmentation moyenne de la DMO % (IC à 95 %)	comprimés de risédronate sodique à libération retardée à 35 mg Administration hebdomadaire après le déjeuner Augmentation moyenne de la DMO % (IC à 95 %)
		n = 307	n = 307
12 mois*	Colonne lombaire	3,1** (2,7; 3,5)	3,3** (2,9; 3,7)
24 mois†	Colonne lombaire	4,1** (3,7; 4,6)	5,2** (4,7; 5,7)
* Selon la méthode de report de la dernière observation ou avant le mois 12. † Selon la méthode de report de la dernière observation ou avant le mois 24. ** Indique une différence significative sur le plan statistique par rapport au départ, déterminée par un intervalle de confiance (IC) à 95 % non corrigé pour les comparaisons multiples.			

Dans une étude multicentrique à double insu d’une durée de 2 ans menée auprès de femmes atteintes d’ostéoporose postménopausique, comprimés de risédronate sodique à libération retardée à 35 mg administré chaque semaine s’est révélé non inférieur sur le plan statistique au risédronate sodique en comprimés à 5 mg 1 fois par jour. À toutes les évaluations, les augmentations de la DMO étaient significatives sur le plan statistique ( $p < 0,05$ ) par rapport aux valeurs de départ, à tous les points évalués.

Au terme de 1 an de traitement, comprimés de risédronate sodique à libération retardée à 35 mg par semaine était non inférieur au risédronate sodique en comprimés à 5 mg 1 fois par jour pour la variable d’efficacité principale, soit le pourcentage de variation de la DMO de la colonne lombaire par rapport aux valeurs de départ. Les résultats des 2 groupes de traitement étaient également semblables au chapitre du pourcentage de variation par rapport aux valeurs de départ de la DMO de tout le fémur proximal, du grand trochanter et du col fémoral.

Au terme de 2 ans de traitement, comprimés de risédronate sodique à libération retardée à 35 mg par semaine administré après le déjeuner a été associé à une augmentation du pourcentage moyen de variation de la DMO de tout le fémur proximal (2,8) par rapport aux



valeurs de départ significativement supérieures sur le plan statistique ( $p < 0,05$ ; sans ajustement en fonction des multiples comparaisons) à celle attribuée au risédronate sodique en comprimés à 5 mg par jour (2,2). Cette différence statistiquement significative au terme de 2 ans a aussi été observée dans le cas de la colonne lombaire (voir [Tableau 9](#)). Les résultats des 2 groupes de traitement étaient également semblables au chapitre du pourcentage de variation de la DMO du col fémoral par rapport aux valeurs de départ.

Au terme de 2 ans de traitement, le pourcentage de répondantes (c.-à-d. présentant une variation de la DMO de la colonne lombaire  $> 0$  % par rapport aux valeurs de départ) dans le groupe comprimés de risédronate sodique à libération retardée à 35 mg par semaine (89 %) était significativement supérieur sur le plan statistique ( $p < 0,05$ ) à celui enregistré dans le groupe recevant le risédronate sodique en comprimés à 5 mg (82 %).

### Résultats de l'étude 7 :

**Tableau 10 – Comparaison entre le risédronate sodique en comprimés administré 1 fois par mois et l'administration quotidienne dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées – Analyse du principal paramètre d'efficacité**

Critères d'évaluation		Riséronate sodique en comprimés à 5 mg par jour Augmentation moyenne de la DMO % (IC à 95 %)	Riséronate sodique en comprimés à 150 mg 1 fois par mois Augmentation moyenne de la DMO % (IC à 95 %)
		n = 561	n = 578
12 mois*	Colonne lombaire	3,4 (3,0; 3,8)	3,5 (3,1; 3,9)
* Selon la méthode de report de la dernière observation.			

Lors de la première année d'un essai multicentrique et à double insu de 2 ans portant sur des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, le risédronate sodique en comprimés à 150 mg 1 fois par mois n'a pas été trouvé inférieur à l'administration du risédronate sodique en comprimés à 5 mg par jour. Au plan statistique, le risédronate sodique en comprimés à 150 mg 1 fois par mois n'a pas été trouvé inférieur au risédronate sodique en comprimés à 5 mg par jour quant au critère d'évaluation primaire du pourcentage de variation de la DMO de la colonne lombaire par rapport aux valeurs de départ après 1 an. Les résultats obtenus pour les 2 groupes de traitement étaient également semblables en ce qui a trait à l'augmentation de la DMO à la colonne lombaire, de tout le fémur proximal, du col fémoral et du grand trochanter. L'incidence des fractures vertébrales et non vertébrales signalées à titre d'événements indésirables était également similaire pour les 2 groupes de traitement. L'innocuité et

l'efficacité du risédronate sodique en comprimés à 150 mg 1 fois par mois et du risédronate sodique en comprimés à 5 mg par jour sont similaires dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique. L'innocuité et l'efficacité du risédronate sodique en comprimés à 150 mg 1 fois par mois n'ont pas été évaluées au-delà d'un traitement d'une durée de 1 an.

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

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

#### Résultats de l'étude 8 :

#### Administration en concomitance avec une hormonothérapie substitutive

**Tableau 11 – Résumé des aspects démographiques des patientes pour les essais cliniques sur le risédronate sodique – Administration en concomitance avec une hormonothérapie substitutive**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
10	R, CP, DI, MC, GP, traitement stratifié	5 mg/jour et œstrogènes conjugués à 0,625 mg/jour Placebo et œstrogènes conjugués à 0,625 mg/jour Administration orale 1 an	524	58,9 (37-82)	Femme ménopausée
R : randomisation; CP : contrôle contre placebo; DI : double insu; MC : multicentrique; GP : groupe parallèle.					

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

### Résultats de l'étude 9 :

**Tableau 12 – Effet du comprimés risédronate sodique sur la densité minérale osseuse dans les traitements combinés avec œstrogènes conjugués**

Critères d'évaluation	Riséronate sodique en comprimés à 5 mg par jour et œstrogènes conjugués Augmentation moyenne de la DMO (%)	Œstrogènes conjugués Augmentation moyenne de la DMO (%)
12 mois Colonne lombaire	5,2	4,6
Col fémoral	2,7*	1,8
Trochanter	3,7	3,2
Diaphyse du radius	0,7*	0,4
Toutes les valeurs représentent une modification significative ( $p \leq 0,05$ ) par rapport aux valeurs de départ. Par rapport aux 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 en comprimés (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 le risédronate sodique en comprimés 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 en comprimés) a révélé des diminutions du renouvellement osseux chez les patientes qui prenaient le risédronate sodique en comprimés, 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 en comprimés-œstrogènes présentait une structure lamellaire et une minéralisation normales.

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative à répartition aléatoire, à dose unique, à l'insu, avec permutation et en trois périodes (une période avec le produit testé et deux avec le produit de référence) comparant les comprimés AA-RISEDRONATE DR à 35 mg (AA Pharma Inc.) et les comprimés ACTONEL DR<sup>MD</sup> à 35 mg (Warner Chilcott Canada Co.) a été menée chez des sujets adultes de sexe masculin en bonne santé et à jeun. Les résultats obtenus de 72 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentés dans le tableau suivant.

### Résumé de l'étude de biodisponibilité comparative

Risédronate (1 x 35 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>0-72</sub> (pg•h/mL)	29 229,5 44 817,6 (96,0)	31 060,3 44 991,3 (82,4)	94,1	76,7 à 115,4
ASCI (pg•h/mL)	32 150,3 48 165,2 (95,1)	36 490,3 50 788,1 (78,3)	88,1	72,3 à 107,4
C <sub>max</sub> (pg/mL)	9 879,1 15 971,4 (101,1)	9 963,9 15 546,0 (90,0)	99,1	79,4 à 123,8
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	6,0 (2,0 à 24,0)	7,5 (2,0 à 24,0)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	32,51 (44,2)	37,00 (58,5)		
<sup>1</sup> AA-RISEDRONATE DR (risédronate sous forme de risédronate sodique) en comprimés à libération retardée, 35 mg (AA Pharma Inc.). <sup>2</sup> ACTONEL DR <sup>MD</sup> (risédronate sous forme de risédronate sodique) en comprimés à libération retardée, 35 mg (Warner Chilcott Canada Co.). <sup>3</sup> Exprimé sous forme de médiane (plage). <sup>4</sup> Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement. Les seuils acceptables de bioéquivalence ont été ajustés selon la variabilité intra-sujet du produit de référence pour l'ASC <sub>0-72</sub> .				

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

**Toxicité à court terme :** Des décès sont survenus à la suite de l'administration de doses orales uniques de 903 mg/kg (5 826 mg/m<sup>2</sup>) à des rates et de 1 703 mg/kg (10 967 mg/m<sup>2</sup>) à des rats. La dose létale minimale chez la souris, le lapin et le chien s'établissait à 4 000 mg/kg (10 909 mg/m<sup>2</sup>), 1 000 mg/kg (10 870 mg/m<sup>2</sup>) et 128 mg/kg (2 560 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>.

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

L'administration concomitante d'EDTA avec 8 ou 16 mg/kg de risédronate a été associée à une potentialisation des altérations histologiques provoquées par le risédronate dans le foie, les reins et les testicules (sur le plan de l'incidence ou de la gravité). La potentialisation de la toxicité était plus évidente à la dose de 12,5 mg/kg d'EDTA qu'à celle de 2,5 mg/kg. Pour ce qui

est des effets pharmacologiques escomptés (p. ex. augmentation de la masse osseuse), la dose de 12,5 mg/kg d'EDTA a aggravé l'hypertrophie des côtes et élevé l'incidence de la hausse de la densité osseuse des cornets nasaux lorsqu'elle était administrée conjointement avec 8 et 16 mg/kg de risédronate (par rapport à l'administration de risédronate uniquement). Ces résultats pourraient s'expliquer par l'augmentation de l'exposition qui a été constatée lorsque le risédronate était administré en association avec l'EDTA.

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

**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  $\geq$  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  $\geq$  3,2 mg/kg/jour (environ 1 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>). La pertinence de ce résultat pour l'utilisation d'AA-RISEDRONATE DR 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 ou orale).

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ACTONEL DR<sup>MD</sup>, comprimés à libération retardée, 35 mg, numéro de contrôle de la présentation 267898, monographie de produit, Corporation AbbVie. (03 novembre 2022)

## RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

#### Pr AA-RISEDRONATE DR

#### Comprimés de risédronate sodique à action retardée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **AA-RISEDRONATE DR** 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 **AA-RISEDRONATE DR** sont disponibles.

#### Pourquoi utilise-t-on AA-RISEDRONATE DR?

- AA-RISEDRONATE DR est utilisé pour traiter ou prévenir l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.

#### Comment AA-RISEDRONATE DR agit-il?

AA-RISEDRONATE DR contient du risédronate sodique comme ingrédient médicinal. Le risédronate sodique appartient à une classe de médicaments non hormonaux appelés bisphosphonates. Les bisphosphonates sont semblables à une molécule produite naturellement par l'organisme pour dégrader le tissu osseux. AA-RISEDRONATE DR 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, AA-RISEDRONATE DR aide à augmenter la densité osseuse.

#### Quels sont les ingrédients d'AA-RISEDRONATE DR?

Ingrédient médicinal : risédronate sodique hémi-pentahydraté

Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, cellulose microcristalline, citrate d'éthyl, dispersion de copolymère d'acide méthacrylique, dioxyde de silice colloïdal, édétate disodique, glycolate d'amidon sodique, oxyde de fer jaune, polysorbate 80, stéarate de magnésium et talc.

#### AA-RISEDRONATE DR se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés à enrobage gastrorésistant : 35 mg (jaune).



Le comprimé d'AA-RISEDRONATE DR est enduit d'un enrobage gastrorésistant qui retarde la libération du risédronate jusqu'à ce que le comprimé parvienne dans l'intestin grêle.

**N'utilisez pas AA-RISEDRONATE DR 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 d'AA-RISEDRONATE DR (voir [Quels sont les ingrédients d'AA-RISEDRONATE DR?](#)).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AA-RISEDRONATE DR, 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 AA-RISEDRONATE DR 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 AA-RISEDRONATE DR jusqu'à ce que toutes les plaies dans votre bouche soient guéries;
  - vous fumez ou avez déjà fumé;
  - vous avez ou avez eu une mauvaise santé dentaire ou une maladie des dents ou des gencives;
  - vous souffrez d'anémie (faible taux de globules rouges);
  - vous avez un trouble sanguin qui empêche votre sang de former des caillots normalement.

### **Autres mises en garde :**

**Problèmes gastro-intestinaux :** Si vous ne prenez pas AA-RISEDRONATE DR correctement, vous pourriez éprouver des problèmes à l'œsophage. Cessez de prendre AA-RISEDRONATE DR 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 d'AA-RISEDRONATE DR 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 d'AA-RISEDRONATE DR.
- ne prenez PAS AA-RISEDRONATE DR au coucher ni avant de commencer la journée.

**Problèmes oculaires :** Les médicaments comme AA-RISEDRONATE DR 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 AA-RISEDRONATE DR. Un traitement dentaire doit être effectué avant le début du traitement par AA-RISEDRONATE DR. 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 AA-RISEDRONATE DR.

**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 AA-RISEDRONATE DR.

**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 AA-RISEDRONATE DR :**

- Les suppléments de vitamines et de minéraux ainsi que les antiacides peuvent contenir des substances qui risquent d'empêcher votre corps d'absorber AA-RISEDRONATE DR. 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 AA-RISEDRONATE DR. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quand et comment prendre ces produits.

- Prendre AA-RISEDRONATE DR en même temps que des corticostéroïdes ou des médicaments contre le cancer comme des inhibiteurs de l'angiogenèse peut augmenter le risque de problèmes liés à la mâchoire (ostéonécrose de la mâchoire).
- Communiquez avec votre professionnel de la santé avant de prendre des médicaments contre la douleur comme de l'AAS ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), parce que ceux-ci peuvent entraîner des problèmes digestifs (maux d'estomac).

### **Comment AA-RISEDRONATE DR s'administre-t-il?**

- Prenez AA-RISEDRONATE DR en suivant à la lettre les directives de votre professionnel de la santé.
- Le même jour chaque semaine, prenez AA-RISEDRONATE DR le matin avec le déjeuner (qui peut être composé d'aliments riches en matières grasses, de café, de thé, de lait, de jus d'orange, etc.). Ne prenez pas AA-RISEDRONATE DR avant le déjeuner ou à jeun, car vous pourriez ressentir des douleurs abdominales.
- Chaque comprimé d'AA-RISEDRONATE DR doit être avalé entier alors que vous êtes assis en position verticale ou debout. Ne mâchez pas, ne coupez pas et n'écrasez pas les comprimés, et n'abîmez pas l'enrobage externe. Buvez suffisamment d'eau ordinaire (au moins 120 mL ou ½ tasse) pour faciliter le transit du comprimé jusqu'à l'estomac.
- Ne vous allongez pas pendant au moins 30 minutes après la prise d'AA-RISEDRONATE DR.

### **Dose habituelle**

- 1 comprimé d'AA-RISEDRONATE DR de 35 mg par semaine

### **Surdose**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AA-RISEDRONATE DR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### **Dose omise**

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

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AA-RISEDRONATE DR?**

Lorsque vous prenez AA-RISEDRONATE DR, 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, nausées, vomissements
- diarrhée, constipation
- congestion nasale, mal de gorge

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</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 (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;		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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); boursoufflement 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		√	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations 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 de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires ([www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html](http://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html)) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Conservation

Entreposer à la température ambiante de 15°C à 30°C.

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

### Pour en savoir plus sur AA-RISEDRONATE DR :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. 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>), le site Web du fabricant (<https://www.aapharma.ca/fr/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été préparé par AA Pharma Inc., 1165 Creditstone Road, unité no 1, Vaughan (Ontario) L4K 4N7.

Dernière révision : 8 septembre 2023