

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **<sup>PR</sup>APO-RISEDRONATE**

**Risédronate sodique (sous forme d'hémi-pentahydrate)**

**Comprimés de 35 mg USP**

Bisphosphonates

**Apotex Inc.  
150 Signet Drive  
Toronto, Ontario  
M9L1T9  
Numéro de contrôle : 206468**

**DATE DE RÉVISION :  
20 juin 2017**

## Table des matières

<b>PART I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
RÉACTIONS INDÉSIRABLES .....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	13
SURDOSE .....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	15
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	18
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	18
<b>PART II INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>19</b>
INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....	19
ESSAIS CLINIQUES .....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	29
TOXICOLOGIE .....	30
RÉFÉRENCES .....	33
<b>PART III INFORMATIONS DESTINÉES AUX CONSOMMATEURS.....</b>	<b>35</b>

**Pr APO-RISEDRONATE**  
**Comprimés de risédronate sodique USP**  
**Risédronate sodique (sous forme d'hémi-pentahydrate)**

## PARTIE I : INFORMATIONS DESTINÉES AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### SOMMAIRE DES INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme/Teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé 35 mg	Crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethylcellulose, lactose anhydre, polyéthylèneglycol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium.

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

APO-RISEDRONATE (risédronate sodique hémi-pentahydraté) est indiqué pour :

- prévenir et traiter l'ostéoporose postménopausique
- traiter l'ostéoporose chez l'homme, afin d'augmenter la densité osseuse

**Ostéoporose postménopausique :** Chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose et à risque de fracture, APO-RISEDRONATE prévient les fractures ostéoporotiques vertébrales et non vertébrales et accroît la densité minérale osseuse (DMO) à tous les sites squelettiques cliniquement importants sur le plan des fractures ostéoporotiques, y compris la colonne vertébrale, la hanche et le poignet.

Les critères d'ostéoporose sont les suivants : fracture ostéoporotique présente ou passée, ou découverte d'une baisse de masse osseuse (densité inférieure de 2 écarts-types à la densité moyenne préménopausique).

Chez la femme ménopausée à risque d'ostéoporose, le risédronate sodique préserve ou augmente la DMO aux sites cliniquement importants.

APO-RISEDRONATE peut être envisagé après la ménopause, chez les femmes à risque d'ostéoporose, dans le but de maintenir la masse osseuse et de réduire le risque de fracture.

Les facteurs de risque d'ostéoporose et de fracture comprennent : antécédents familiaux d'ostéoporose (particulièrement du côté maternel), âge, antécédent personnel de fracture, tabagisme, DMO modérément abaissée, taux élevé de renouvellement osseux, ossature fine, origine raciale blanche ou asiatique et ménopause précoce (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Restrictions d'emploi importantes :** La durée optimale du traitement n'a pas été déterminée. Il faut périodiquement réévaluer, chez les patientes, la nécessité de continuer le traitement.

**Gériatrie :** Dans les études sur les comprimés de risédronate sodique dans l'ostéoporose, 26-46 % des patients avaient de 65 à 75 ans et 10-23 %, plus de 75 ans. On n'observait pas de différence globale d'efficacité ou d'innocuité entre ces patients et les plus jeunes (<65 ans) dans ces études (voir ESSAIS CLINIQUES).

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité ne sont établies ni chez l'enfant, ni chez l'adolescent.

## CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au médicament ou à tout ingrédient de la préparation. Pour consulter la liste complète des ingrédients, voir la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Hypocalcémie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Hypocalcémie et autres troubles du métabolisme osseux et minéral doivent être traités et corrigés avant d'instaurer un traitement par risédronate sodique.

Il importe d'assurer à tous les patients un apport adéquat en calcium et en vitamine D, mais particulièrement en présence de maladie de Paget des os, qui s'accompagne d'une augmentation importante du taux de renouvellement osseux (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Les comprimés APO-RISEDRONATE 35 mg (à libération immédiate) doivent être pris le matin à jeun, au moins 30 minutes avant de manger. Par contre, les comprimés de risédronate sodique à libération prolongée se dissolvent dans l'intestin grêle, et sont donc absorbés efficacement lorsque pris avec le petit-déjeuner, comme recommandé. Les comprimés APO-RISEDRONATE 35 mg ne peuvent donc remplacer les comprimés de risédronate sodique à libération prolongée de 35 mg. Les recommandations détaillées sur la façon de prendre les comprimés APO-RISEDRONATE 35 mg (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) sont données plus loin pour vous permettre d'administrer correctement chacune des formes d' APO-RISEDRONATE .

### Appareil digestif

Les bisphosphonates peuvent causer des problèmes digestifs hauts tels que dysphagie, œsophagite, ulcère de l'œsophage et ulcère gastrique (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Certains bisphosphonates ayant été associés à l'œsophagite et aux ulcères œsophagiens, les patients devraient prendre le risédronate sodique en position verticale (assis ou debout) avec une bonne quantité d'eau ( $\geq 120$  ml), afin de faciliter le déplacement du médicament vers l'estomac et de minimiser le risque d'événement indésirable. Les patients doivent demeurer en position verticale (ne pas s'allonger) durant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament. Les professionnels de la santé doivent insister sur l'importance de respecter ces recommandations, particulièrement en présence d'antécédents de troubles œsophagiens (p. ex. : inflammation, sténose, ulcère ou troubles de la motilité)

### Musculosquelettique

**L'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 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament survenus lors de la surveillance postcommercialisation).

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

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

Il faut tenir compte de ce qui suit au moment d'évaluer le risque d'ostéonécrose de la mâchoire chez un patient :

- La puissance du produit médicamenteux qui inhibe la résorption osseuse (risque plus élevé avec les composés très puissants);
- La voie d'administration (risque plus élevé en cas d'administration parentérale);
- La dose cumulative du traitement lié à la résorption osseuse;
- Les affections concomitantes (p. ex. anémie, coagulopathies) et le tabagisme;
- Une maladie périodontique, un mauvais ajustement des prothèses dentaires, des antécédents de maladie dentaire.

#### **Fractures fémorales atypiques (sous-trochantériennes et diaphysaires) :**

On a rapporté, sous bisphosphonates, des fractures atypiques de la diaphyse fémorale survenues après des traumatismes légers (fracture à basse énergie). Les fractures peuvent se situer n'importe où sur la diaphyse, entre le petit trochanter et l'élargissement sus-condylien; elles peuvent être transversales ou légèrement obliques, mais sans signe comminutif.

Les fractures fémorales atypiques surviennent généralement après un traumatisme minime, voire absent, à la région affectée. Elles peuvent être bilatérales; de nombreuses patientes rapportent un prodrome dououreux à la région affectée, généralement sous forme de douleur sourde, persistante, à la cuisse, apparu des semaines ou des mois avant la fracture elle-même. On a également rapporté une mauvaise consolidation de ces fractures.

En présence d'exposition aux bisphosphonates, toute douleur à la cuisse ou à l'aine doit faire penser à une fracture atypique; une évaluation s'impose pour éliminer une fracture incomplète du fémur. Il faudra également rechercher des signes et symptômes de fracture atypique dans l'autre jambe. Il faut envisager de suspendre les bisphosphonates jusqu'à évaluation précise des risques et des avantages. Une relation de cause à effet n'est pas établie, mais on ne peut écarter un rôle des bisphosphonates.

**Douleur musculosquelettique ::** Des douleurs osseuses, articulaires et/ou musculaires intenses et parfois incapacitantes ont été signalées, sous bisphosphonates, en pharmacosurveillance (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES). Les symptômes apparaissaient entre un jour et plusieurs mois après le début du traitement. Chez la plupart des patients, les symptômes disparaissaient à l'arrêt du médicament. Chez un sous-groupe de patients, les symptômes réapparaissaient en reprenant le même médicament ou un autre bisphosphonate. Il faut envisager de mettre fin au traitement en cas de symptômes graves.

### **Ophtalmologie**

On a rapporté des problèmes oculaires (conjonctivite, uvéite, épisclérite, iritis, sclérite) sous risédronate sodique USP. Toute atteinte oculaire, hormis la conjonctivite simple, doit motiver une évaluation en ophtalmologie. En cas de symptômes oculaires inflammatoires, il pourrait falloir mettre fin au traitement.

### **Reins**

Le risédronate sodique n'est pas recommandé en présence d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

### **Populations particulières**

**Pédiatrie :** L'innocuité et l'efficacité ne sont établies ni chez l'enfant, ni chez l'adolescent.

**Grossesse :** Le risédronate sodique n'est pas destiné à l'utilisation durant la grossesse. Aucune étude sur le risédronate sodique n'a été réalisée chez des femmes enceintes.

**Allaitement :** Le risédronate sodique n'est pas destiné à l'utilisation durant l'allaitement. On ignore si le risédronate sodique passe dans le lait maternel humain. On a décelé du risédronate sodique chez des rats allaités dont les mères avaient reçu du risédronate sodique dans les 24 heures précédentes, ce qui démontre qu'une petite quantité de médicament est excrétée dans le lait. Puisque de nombreux médicaments passent dans le lait maternel humain et que les bisphosphonates pourraient avoir des effets indésirables graves chez le nourrisson, il faut choisir entre mettre fin à l'allaitement et mettre fin au traitement, en fonction de l'importance du médicament pour la mère.

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

### **Surveillance et analyses de laboratoire**

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

## RÉACTIONS INDÉSIRABLES

### Généralités

Les bisphosphonates peuvent causer des problèmes digestifs hauts tels que dysphagie, œsophagite, ulcère de l'œsophage et ulcère gastrique. Il est donc important de prendre le médicament de la manière recommandée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Quelle que soit l'indication du traitement, on a fréquemment signalé des douleurs musculosquelettiques, rarement graves, comme effet indésirable sous risédronate sodique.

Lors des études sur le risédronate sodique dans l'ostéoporose, les effets indésirables le plus souvent signalés étaient : douleurs abdominales, dyspepsie et nausées. De plus, la diarrhée était l'effet indésirable le plus fréquent à la plus forte dose mensuelle de risédronate sodique.

### Effets indésirables signalés au cours des essais cliniques

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, le taux de réactions indésirables observé dans les essais peut ne pas refléter le taux observé en pratique et ne devrait pas être comparé au taux observé dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations concernant les effets indésirables provenant d'essais cliniques permettent de préciser les effets secondaires liés au médicament et de donner une idée approximative de leur fréquence.*

**Traitemen et prévention de l'ostéoporose postménopausique :** le risédronate sodique à 5 mg/jour a été étudié jusqu'à 3 années durant, chez plus de 5000 participantes, lors des essais cliniques de phase III sur le traitement ou la prévention de l'ostéoporose postménopausique. La plupart des événements indésirables signalés durant ces essais étaient légers ou modérés, et n'ont pas motivé le retrait de l'étude. La répartition des événements indésirables graves était semblable d'un groupe à l'autre. De plus, l'incidence globale des événements indésirables était comparable sous risédronate sodique et sous placebo.

Le tableau 1 énumère les événements indésirables, possiblement ou probablement reliés au médicament, signalés chez  $\geq 1\%$  des patients sous risédronate sodique à 5 mg/jour, durant les essais cliniques de phase III sur l'ostéoporose postménopausique. Le traitement a dû être interrompu pour cause d'effets indésirables graves chez 5,5 % des patients sous risédronate sodique à 5 mg/jour et chez 5,3 % des patients sous placebo.

<b>Tableau 1</b> <b>Événements indésirables reliés au médicament* rapportés chez ≥ 1 % des patients sous 5 mg/jour de risédronate sodique USP dans les essais de phase III sur l'ostéoporose postménopausique (données regroupées)</b>		
Événement indésirable	Risédronate sodique USP 5 mg N = 1 742 (%)	Placebo (témoin) N = 1 744 (%)
<b>Organisme entier</b>		
Douleurs abdominales	4,1	3,3
Céphalée	2,5	2,3
Asthénie	1,0	0,7
<b>Appareil digestif</b>		
Dyspepsie	5,2	4,8
Nausée	4,8	5,0
Constipation	3,7	3,6
Diarrhée	2,9	2,5
Flatulence	2,1	1,8
Gastrite	1,1	0,9
<b>Peau et phanères</b>		
Éruption cutanée	1,4	0,9
Prurit	1,0	0,5

\* Considérés possiblement ou probablement reliés à la prise du médicament par les chercheurs de l'étude clinique.

**Administration hebdomadaire :** Lors de l'essai multicentrique à double insu d'un an comparant le risédronate sodique à 35 mg/semaine au risédronate sodique à 5 mg/jour dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, le profil d'innocuité et de tolérabilité des 2 schémas posologiques par voie orale était globalement similaire.

La proportion de patientes ayant présenté un problème digestif haut, tout comme l'éventail des problèmes, était comparable sous risédronate sodique à 35 mg/semaine ou à 5 mg/jour. En plus des réactions indésirables déjà décrites dans les essais cliniques sur l'ostéoporose, signalons que les arthralgies (2,1 % sous risédronate sodique 35 mg/sem.; 1,3 % sous risédronate sodique 5 mg/jour), ont été rapportées chez ≥ 1 % des patientes et plus fréquemment sous 35 mg/semaine que sous 5 mg/jour.

Dans l'étude multicentrique à double insu d'un an comparant le risédronate sodique à 35 mg/semaine à un placebo, dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique, le profil d'innocuité et de tolérabilité global était comparable entre les deux groupes, sauf dans le cas des arthralgies. De fait, 1,5 % des patientes sous risédronate sodique à 35 mg/semaine et 0,7 % des patientes sous placebo ont présenté une arthralgie. Le profil d'innocuité global observé dans cette étude ne démontrait pas de différence substantielle entre le risédronate sodique 5 mg/jour et le risédronate sodique 35 mg/semaine.

**Administration mensuelle (deux jours consécutifs par mois) :** Au cours d'une étude multicentrique à double insu d'un an sur l'ostéoporose postménopausique, comparant le risédronate sodique 75 mg, 2 jours de suite par mois, au risédronate sodique à 5 mg/jour, le profil global d'innocuité des deux schémas posologiques était similaire. Le pourcentage d'effet indésirable digestif haut et le type de ces effets étaient similaires dans les 2 groupes. En outre, les réactions suivantes ont été rapportées à fréquence ≥ 1 % sous risédronate sodique 75 mg, et plus fréquemment que sous risédronate sodique 5 mg : arthralgies (75 mg : 1,5 %; 5 mg : 1,0 %), vomissements (75 mg : 1,1 %; 5 mg : 1,0 %), gastrite érosive (75 mg : 1,0 %; 5 mg : 0,3 %).

Des symptômes suggestifs de réaction de phase aiguë ont été rapportés. L'incidence globale des réactions de phase aiguë (on a défini 33 symptômes possibles de réaction de phase aiguë [sans égard à la cause] survenant  $\leq 5$  jours après la première dose) était de 7,6 % sous risédronate sodique 75 mg, 2 jours de suite par mois, et de 3,6 % sous risédronate sodique 5 mg/jour. On rapportait de la fièvre ou un tableau grippal (sans égard à la cause),  $\leq 5$  jours après la première dose, à fréquence de 0,6 % sous risédronate sodique 75 mg, 2 jours de suite par mois, et de 0,0 % sous risédronate sodique 5 mg/jour.

**Administration une fois par mois :** Lors de l'essai multicentrique à double insu d'un an, sur le traitement de l'ostéoporose postménopausique, comparant le risédronate sodique à 150 mg, 1 jour par mois, au risédronate sodique à 5 mg/jour, le profil d'innocuité et de tolérabilité des 2 schémas posologiques était similaire. L'incidence des effets indésirables digestifs hauts et le type de ces effets étaient similaires dans les 2 groupes. En outre, les réactions suivantes ont été rapportées à fréquence  $\geq 1$  % sous risédronate sodique 150 mg, et plus fréquemment que sous risédronate sodique 5 mg : diarrhées (150 mg : 3,1 %; 5 mg : 0,5 %), vomissements (150 mg : 1,5 %; 5 mg : 0,6 %), arthralgies (150 mg : 1,5 %; 5 mg : 0,9 %), myalgie (150 mg : 1,1 %; 5 mg : 0,3 %).

Des symptômes suggestifs de réaction de phase aiguë ont été rapportés. L'incidence globale des réactions de phase aiguë (on a défini 33 symptômes possibles de réaction de phase aiguë [sans égard à la cause] survenant  $\leq 3$  jours après la première dose et durant  $< 7$  jours) était de 5,2 % sous risédronate sodique 150 mg, 1 jour par mois, et de 1,1 % sous risédronate sodique 5 mg/jour. La fréquence de fièvre ou de tableau grippal (sans égard à la cause), survenant  $\leq 3$  jours après la première dose et durant  $< 7$  jours, était de 1,4 % sous risédronate sodique 150 mg, 1 jour par mois, et de 0,2 % sous risédronate sodique 5 mg/jour.

**Traitemennt de l'ostéoporose chez l'homme, afin d'augmenter la densité osseuse :** Dans une étude multicentrique à double insu de 2 ans, comparant le risédronate sodique 35 mg/semaine ( $n = 191$ ) à un placebo ( $n = 93$ ) chez l'homme ostéoporotique, le profil d'innocuité et de tolérabilité global était similaire dans les deux groupes.

La proportion des patients ayant présenté un événement indésirable digestif haut était plus élevée sous placebo, et le profil de ces événements était plus grave (18 %) sous placebo que sous risédronate sodique 35 mg/semaine (8 %).

En plus des événements indésirables déjà décrits, les événements indésirables suivants ont été rapportés chez  $\geq 2$  % des patients, et chez plus de patients sous risédronate sodique que sous placebo, dans l'étude sur l'ostéoporose chez l'homme, sans égard à la cause : hypoesthésie (risédronate sodique 35 mg, 2 %; placebo, 1 %), néphrolithiase (risédronate sodique 35 mg, 3 %, placebo, 0 %), hyperplasie bénigne de la prostate (risédronate sodique 35 mg, 5 %; placebo, 3 %), et arythmie (risédronate sodique 35 mg, 2 %; placebo, 0 %).

**Endoscopie :** Les études cliniques sur le risédronate sodique à 5 mg/jour, qui regroupaient en tout plus de 5 700 patients, portaient sur le traitement et la prévention de l'ostéoporose postménopausique ou induite par les glucocorticoïdes. De nombreux patients présentaient une affection gastro-intestinale préalable et/ou prenaient des AINS ou de l'AAS. Les chercheurs étaient encouragés à effectuer une endoscopie chez tout patient accusant des symptômes digestifs modérés à graves, en insu du traitement reçu. À la fin de l'étude, autant de patients sous placebo que sous traitement avaient subi une endoscopie (risédronate sodique : 75; placebo : 75).

Le pourcentage de patients présentant, à l'endoscopie, une muqueuse normale de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum était semblable dans les deux groupes (risédronate sodique : 21 %; placebo : 20 %). De façon générale, les anomalies endoscopiques étaient également comparables entre les groupes. On a signalé plus de cas de duodénite légère sous risédronate sodique; toutefois, les ulcères du duodénum étaient plus nombreux sous placebo. L'incidence de constatations cliniquement importantes (perforation, ulcère ou hémorragie) chez les patients symptomatiques était similaire dans les deux groupes (risédronate sodique : 39 %; placebo : 51 %).

Après 1 an, dans les études comparant le risédronate sodique à 35 mg/semaine au risédronate sodique à 5 mg/jour dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, les endoscopies réalisées n'ont pas établi de lien entre la dose administrée et le nombre de patients porteurs d'anomalies ou entre la dose et la région anatomique atteinte. Les endoscopies étaient effectuées uniquement chez les patients consentants accusant des symptômes digestifs modérés ou graves.

Deux études d'un an sur l'ostéoporose postménopausique ont comparé un schéma posologique intermittent de risédronate sodique (soit 75 mg [2 jours de suite, 1 fois par mois], soit 150 mg [1 jour par mois]) au schéma posologique continu à 5 mg/jour. La fréquence d'au moins 1 anomalie endoscopique était similaire quel que soit le schéma posologique (75 mg : 3,2 % vs 5 mg : 3,1 %; 150 mg : 3,4 % vs 5 mg : 4,2 %).

#### **Effets indésirables moins fréquents au cours des essais cliniques**

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

- Peu fréquents : (0,1 % à 1,0 %) : duodénite, iritis
- Rares (< 0,1 %) : anomalies du bilan hépatique, glossite

#### **Résultats hématologiques et biochimiques anormaux**

On a observé chez certains patients une baisse légère, asymptomatique, du taux sérique de calcium et de phosphore (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamie).

On a signalé de rares cas de leucémie sous bisphosphonate, sans qu'on ait pu établir de relation de cause à effet ni avec le bisphosphonate, ni avec la maladie sous-jacente du patient.

#### **Réactions indésirables rapportées en pharmacosurveillance**

**Hypersensibilité et réactions cutanées :** Œdème de Quincke, éruption cutanée généralisée et toxidermies bulleuses, parfois graves.

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

**Ophtalmologie :** Conjonctivite, épisclérite, iritis, sclérite et uvéite (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### **Généralités**

Aucune étude d'interaction avec un médicament particulier n'a été effectuée avec les comprimés pelliculés de risédronate sodique. Les études animales ont démontré que le risédronate se concentrait fortement dans l'os et n'était présent qu'en quantité minime dans les tissus mous. Aucun dérivé n'a été détecté, ni dans l'os ni ailleurs. Le risédronate se lie peu aux protéines plasmatiques (24 %), ce qui limite le risque de nuire à la liaison protéique d'autres médicaments. Dans une autre étude animale, aucun signe d'induction enzymatique dans les microsomes hépatiques n'a été observé. En résumé, le risédronate sodique ne subit pas de biotransformation, n'induit pas les enzymes des cytochromes P450 et se lie peu aux protéines sériques.

Par conséquent, le risédronate sodique ne devrait pas interagir avec d'autres médicaments par déplacement de la liaison protéique, par induction enzymatique ou par perturbation de leur biotransformation.

### **Interactions avec des médicaments**

Les patients des essais cliniques étaient exposés à un grand nombre de médicaments concomitants d'emploi courant (dont : AINS, antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, inhibiteurs de la pompe à protons, antiacides, anticalciques, bêtabloquants, diurétiques thiazidiques, glucocorticoïdes, anticoagulants, anticonvulsivants et 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'écartez le risque de telles interactions.

Le tableau 2 énumère les signalements d'interactions médicamenteuses et les interactions pharmacologiquement prévisibles importantes (à savoir : médicaments contre-indiqués).

**Tableau 2**  
**Interactions médicamenteuses avérées ou prévisibles avec risédronate sodique**

	Référence	Effet	Commentaire clinique
Antiacides et suppléments de calcium contenant des cations polyvalents (p. ex. calcium, magnésium, aluminium et fer)	EC/T	Ils nuisent à l'absorption du risédronate sodique.	Ces médicaments doivent être administrés à un autre moment de la journée que le risédronate sodique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Hormonothérapie de substitution	EC	Aucun effet clinique significatif du risédronate sodique.	Le risédronate sodique peut être utilisé en même temps qu'une hormonothérapie de substitution (voir ESSAIS CLINIQUES, Étude 8), dans les cas appropriés.
Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> et Inhibiteurs de la pompe à protons	EC	L'incidence des événements indésirables digestifs hauts s'est révélée comparable sous risédronate sodique et sous placebo, chez les patients qui prenaient des anti-H <sub>2</sub> ou des IPP.	Parmi les 5 700 patients des études de phase III sur le risédronate sodique 5 mg/jour dans le traitement de l'ostéoporose, 21 % prenaient des anti-H <sub>2</sub> et/ou des IPP.
Inhibiteurs de l'angiogenèse	T	Ostéonécrose de la mâchoire	Durant l'étude d'un an comparant le risédronate sodique hebdomadaire et quotidien chez la femme ménopausée, au moins 9 % des patients sous 35 mg/semaine ou 5 mg/jour prenaient des anti-H <sub>2</sub> ou des IPP.
			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 APO-RISEDRONATE (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

EC = Essai clinique; T = Théorique

Parmi les 5700 patients des études de phase III sur le risédronate sodique à 5 mg/jour dans le traitement de l'ostéoporose, 31 % rapportaient prendre de l'aspirine et 48 %, des AINS.

Parmi les utilisateurs d'AAS ou d'AINS, l'incidence d'événements indésirables digestifs hauts était comparable sous risédronate sodique et sous placebo.

Dans l'étude d'un an comparant le risédronate sodique 35 mg, 1 fois par semaine, au risédronate sodique 5 mg/jour, 56 % des patientes prenaient également de l'aspirine et 56 %, un AINS. L'incidence d'effets indésirables digestifs hauts était similaire dans les deux groupes de traitement, hebdomadaire et quotidien.

Deux études d'un an sur des femmes ménopausées ont comparé un schéma posologique intermittent de risédronate sodique (soit 75 mg [2 jours de suite, 1 fois par mois], soit 150 mg [1 jour/mois]) au schéma posologique continu à 5 mg/jour. Dans ces études, 55 % (75 mg) et 46 % (150 mg) des patientes rapportaient prendre de l'aspirine et/ou un AINS. Parmi les utilisatrices d'AAS ou d'AINS, l'incidence d'événements indésirables digestifs hauts était comparable sous risédronate sodique intermittent et sous traitement continu.

#### **Interactions avec des aliments**

Les avantages cliniques pourraient être compromis si le risédronate sodique n'était pas pris à jeun. La section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION décrit de quelle façon prendre le médicament.

#### **Interactions avec des plantes médicinales**

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

#### **Interactions avec des épreuves de laboratoire**

Les bisphosphonates présentent des interactions connues avec les produits servant à l'imagerie osseuse. Toutefois, aucune étude portant spécifiquement sur le risédronate sodique n'a été menée.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **Considérations posologiques**

- Si leur apport alimentaire en calcium et en vitamine D est insuffisant, les patientes doivent prendre un supplément (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

#### **Comprimés APO-RISEDRONATE USP**

- Il faut prendre APO-RISEDRONATE le matin à jeun au moins 30 minutes avant de manger, de boire (sauf de l'eau) ou tout autre médicament de la journée. Aliments, médicaments et boissons autres que l'eau plate peuvent perturber l'absorption d'APO-RISEDRONATE (voir POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET AJUSTEMENT POSOLOGIQUE et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Les comprimés APO-RISEDRONATE doivent être avalés entiers, le patient étant en position verticale (assis ou debout), avec une bonne quantité d'eau ( $\geq 120$  ml), afin de faciliter le déplacement du médicament vers l'estomac.
- Les patients ne doivent pas s'allonger durant au moins 30 minutes, après avoir pris APO-RISEDRONATE (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Il ne faut ni couper, ni écraser, ni mâcher les comprimés APO-RISEDRONATE (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

- Les médicaments contenant des cations polyvalents (p. ex. : calcium, magnésium, aluminium et fer) nuisent à l'absorption d'APO-RISEDRONATE. Ces médicaments doivent donc être administrés à un autre moment de la journée qu'APO-RISEDRONATE.
- La durée optimale du traitement de l'ostéoporose par des bisphosphonates n'a pas été établie. La nécessité d'un traitement continu doit être réévaluée périodiquement chez chaque patient en fonction des bienfaits et des risques potentiels d'APO-RISEDRONATE.

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

Pour toutes les indications et les posologies : On doit aviser les patients d'appliquer à la lettre les instructions sur la prise du médicament, faute de quoi les avantages du traitement seraient compromis.

**Traitement de l'ostéoporose postménopausique :** La posologie recommandée est de 35 mg une fois par semaine, par voie orale.

**Prévention de l'ostéoporose postménopausique :** La posologie recommandée est de 35 mg une fois par semaine, par voie orale.

**Traitement de l'ostéoporose chez l'homme, afin d'augmenter la densité osseuse :** La posologie recommandée est de 35 mg une fois par semaine, par voie orale.

**Insuffisance rénale :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire si la clairance de la créatinine est  $\geq 30$  ml/min, ni en gériatrie. Non recommandé dans l'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min).

**Gériatrie :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en gériatrie (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE, Gériatrie).

### **Dose manquée**

Dose hebdomadaire: En cas d'oubli d'une dose hebdomadaire de risédronate sodique de 35 mg, les patients doivent prendre 1 comprimé le jour où ils constatent leur oubli. Par la suite, ils recommenceront à prendre 1 comprimé par semaine tel que prévu, au jour habituel. Il ne faut pas prendre 2 comprimés le même jour.

### **SURDOSAGE**

On peut s'attendre à des cas d'hypocalcémie après une surdose importante. Certains des patients affectés pourraient présenter des signes et symptômes d'hypocalcémie.

Le lait et les antiacides contenant calcium, magnésium ou aluminium pourraient réduire l'absorption du risédronate sodique USP, par chélation du risédronate sodique. En cas de surdose importante, on peut envisager un lavage gastrique, dans les 30 minutes suivant l'absorption, pour éliminer le médicament non absorbé. Les traitements classiques de l'hypocalcémie, dont l'administration intraveineuse de calcium, devraient ramener le taux de calcium ionisé à la normale et soulager les signes et symptômes d'hypocalcémie.

En cas de surdose, les patientes doivent être avisées de contacter le centre antipoison le plus proche.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### **Mode d'action**

Le risédronate sodique, pyridinylbisphosphonate sous forme d'hémi-pentahydrate, avec une petite quantité de forme monohydratée, inhibe la résorption des os par les ostéoclastes et module le métabolisme osseux. Le risédronate, qui manifeste une forte affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite de l'os, est un inhibiteur puissant de la résorption osseuse. Au niveau cellulaire, le risédronate inhibe les ostéoclastes. Les ostéoclastes adhèrent normalement à la surface des os, mais manifestent une baisse de l'activité de résorption (p. ex. : absence de bordure plissée). L'histomorphométrie, chez le rat, le chien, le porc miniature et l'humain, a montré que le risédronate réduisait le renouvellement osseux (c'est-à-dire le taux d'activation des foyers de remodelage osseux) et la résorption osseuse aux foyers de remodelage.

### **Pharmacodynamie**

**Traitements et prévention de l'ostéoporose postménopausique :** L'ostéoporose, maladie osseuse dégénérative débilitante, est 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 est établi à partir de : faible masse osseuse, fracture visible à la radiographie, antécédent de fracture ostéoporotique, diminution de taille ou cyphose indiquant une fracture vertébrale. L'ostéoporose peut apparaître chez les deux sexes, 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 nouveau. Dans l'ostéoporose postménopausique, la résorption osseuse l'emporte sur l'ostéoformation, ce qui provoque une perte de masse osseuse et augmente le risque de fracture. Après la ménopause, le risque de fracture des vertèbres et de la hanche augmente de façon très marquée; environ 40 % des femmes de 50 ans et plus subiront au cours de leur vie 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 après une première fracture ostéoporotique qu'en l'absence de fracture antérieure. 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 risédronate sodique ralentit le taux accéléré de renouvellement osseux et corrige le déséquilibre, typique de l'ostéoporose postménopausique, entre résorption et formation osseuse. Dans les essais cliniques, l'administration de risédronate sodique à des femmes ménopausées s'est traduite, à raison de seulement 2,5 mg/jour, par une baisse proportionnelle à la dose des marqueurs biochimiques du renouvellement osseux, y compris des marqueurs urinaires de résorption osseuse et des marqueurs sériques d'ostéoformation. À 5 mg par jour, la régression des marqueurs de résorption apparaissait en 14 jours ou moins. Les marqueurs d'ostéoformation diminuaient plus tard que les marqueurs de résorption, phénomène qui résulte de l'interdépendance de la formation et de la résorption osseuses; on notait une régression d'environ 20 % de l'ostéoformation en 3 mois ou moins. Les marqueurs du renouvellement osseux atteignaient leur nadir (-40 % par rapport au départ) en 6 mois, pour rester stables par la suite, jusqu'à trois années durant sous traitement.

Ces données démontrent qu'une dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique administrée à des femmes ménopausées réduit rapidement la résorption osseuse sans supprimer exagérément l'ostéoformation. Le renouvellement osseux diminue dès les 2 premières semaines de traitement et atteint son nadir en 6 mois; il s'établit alors un nouvel état d'équilibre, qui se rapproche du taux de renouvellement osseux de la femme non ménopausée.

Dans les études comparant les schémas hebdomadaires et mensuels de risédronate sodique, dans l'ostéoporose postménopausique, on observait une baisse similaire des marqueurs de résorption osseuse (50-60 %) et d'ostéoformation (30-40 %) après 12 mois.

L'inhibition de la résorption osseuse produisait, dans les 6 mois, une baisse asymptomatique et habituellement transitoire de la calcémie (environ 2 %) et de la phosphatémie (environ 5 %), ainsi qu'une augmentation compensatoire de la parathormone (PTH) sérique, sous risédronate sodique USP à 5 mg/jour dans le cadre des essais sur l'ostéoporose postménopausique. On n'observait par la suite aucune autre diminution du calcium ou du phosphate sérique, ni augmentation de la PTH, chez des femmes ménopausées traitées jusqu'à 3 années durant.

Deux études d'un an sur l'ostéoporose postménopausique ont comparé un schéma posologique intermittent de risédronate sodique USP (35 mg, 1 fois/semaine ou 150 mg, 1 fois/mois) au schéma posologique continu à 5 mg/jour. On observait un changement moyen similaire de la calcémie, de la phosphatémie et du taux de PTH dans les deux schémas intermittents, par comparaison au schéma quotidien. Dans l'étude d'un an comparant le risédronate sodique USP à 75 mg 2 jours de suite, 1 fois par mois, au traitement à 5 mg/jour, le pourcentage moyen de changement atteignait 0,8 % et 0,2 % pour la calcémie; -1,1 % et -1,9 % pour la phosphatémie; et -11,7 % et -3,0 % pour le taux de PTH.

Comme le suggéraient les effets du risédronate sodique USP sur les marqueurs biochimiques du renouvellement osseux, une dose orale de seulement 2,5 mg du médicament augmentait significativement la densité osseuse lombaire, de manière proportionnelle à la dose (2,5 mg : de 3 à 3,7 %; 5 mg : de 4 à 4,5 %) après 12 mois de traitement, dans les vastes études sur l'ostéoporose postménopausique. Au cours de la même période, on observait également une augmentation proportionnelle à la dose de la DMO du col fémoral (2,5 mg : de 0,7 à 0,9 %; 5 mg : de 1,5 à 2 %). Durant l'étude d'un an sur l'ostéoporose postménopausique comparant le risédronate sodique USP à 35 mg/semaine et à 5 mg/jour, on observait un changement moyen analogue de la DMO à la colonne lombaire, au fémur proximal total, au col fémoral et au trochanter, quelle que soit la posologie (voir ESSAIS CLINIQUES, Traitement de l'ostéoporose postménopausique).

Les comprimés de risédronate sodique USP sont pelliculés.

**Traitement de l'ostéoporose chez l'homme, afin d'augmenter la densité osseuse :** Dans un essai clinique de 2 ans sur l'ostéoporose chez l'homme, le risédronate sodique à 35 mg/semaine diminuait la concentration du N-télopeptide du collagène sous forme liée (NTX) dans l'urine (marqueur de résorption osseuse) et le taux sérique de phosphatase alcaline d'origine osseuse (PAL-O) (marqueur d'ostéoformation) d'environ 40 % et 30 %, respectivement, en 12 mois. Les marqueurs de renouvellement osseux indiquaient tous une baisse statistiquement significative du renouvellement osseux, par rapport au placebo, à chaque mesure effectuée au cours de l'étude. La diminution du renouvellement osseux apparaissait en 3 mois et se maintenait durant les deux années de l'étude.

## **Pharmacocinétique**

<b>Tableau 3</b> <b>Résumé des paramètres pharmacocinétiques du risédronate</b>						
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2, z</sub> (h)	SSC <sub>0 - ∞</sub> (ng.h/ml)	Clairance (l/h/kg)	V <sub>z</sub> (l/kg)
1 comprimé de 5 mg	0,85	0,93 <sup>a</sup>	206,1	3,45	19,94	5 542
1 comprimé de 30 mg	4,2	0,87 <sup>a</sup>	226,1	17,1	23,60	7 542
Comprimé de 35 mg; doses multiples <sup>b</sup> , à l'équilibre	10,6	0,49 <sup>a</sup>	ne	53,3	12,9	ne
Comprimé de 75 mg; doses multiples <sup>c</sup> , à l'équilibre	19,3 <sup>d</sup>	0,66 <sup>a</sup>	299,7 <sup>d</sup>	180,7 <sup>d</sup>	14,8 <sup>a</sup>	ne
1 comprimé de 150 mg	74,8 <sup>d</sup>	0,66 <sup>d</sup>	349,6 <sup>d</sup>	332,4 <sup>d</sup>	6,94 <sup>d</sup>	3118 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Moyenne arithmétique  
<sup>b</sup> Administration hebdomadaire  
<sup>c</sup> Administration 2 jours consécutifs par mois (dose mensuelle totale de 150 mg)  
<sup>d</sup> Moyenne géométrique  
t<sub>1/2, z</sub> Demi-vie de la phase exponentielle terminale  
V<sub>z</sub> Volume de distribution terminal sans correction pour la biodisponibilité  
ne non effectué

**Absorption :** Après administration d'une dose orale, le comprimé pelliculé est absorbé relativement rapidement (t<sub>max</sub> ~1 heure) par l'ensemble du tube digestif supérieur. L'absorption est indépendante de la dose jusqu'à 75 mg, 2 jours consécutifs par mois; l'exposition générale devient plus que proportionnelle à 150 mg (2 fois l'exposition attendue en fonction de la dose). L'état d'équilibre est atteint après 57 jours d'administration quotidienne. La biodisponibilité orale moyenne du comprimé pelliculé de 30 mg, de 0,63 % environ, est bioéquivalente à celle de la solution. Lorsque le produit est administré 30 minutes avant le petit-déjeuner, l'étendue de l'absorption est réduite de 55 % comparativement à l'administration à jeun (aucun aliment ni boisson, depuis 10 heures avant l'administration jusqu'à 4 heures après). L'administration 1 heure avant le petit-déjeuner réduit l'importance de l'absorption de 30 % comparativement à l'administration à jeun. L'absorption est la même, que le médicament soit administré 30 minutes avant le petit-déjeuner ou 2 heures après un repas.

**Distribution :** Le volume de distribution moyen à l'équilibre est de 6,3 l/kg chez l'humain. La liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 24 % chez l'humain. Les études précliniques réalisées chez des rats et des chiens ayant reçu une dose intraveineuse unique de risédronate marqué au C<sup>14</sup> indiquent qu'environ 60 % de la dose est distribuée dans l'os. Le reste de la dose est excrété dans l'urine. Après administration de doses orales répétées à des rats, le captage du risédronate dans les tissus mous était minime (de 0,001 % à 0,01 %), et la concentration du médicament baissait rapidement après la dernière dose.

**Métabolisme :** Il n'existe aucune évidence de biotransformation du risédronate.

**Excrétion :** La moitié, environ, de la dose absorbée est excrétée dans l'urine en 24 heures, et 85 % d'une dose intraveineuse est récupérée dans l'urine en 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 par adsorption osseuse. La clairance rénale est indépendante de 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 absorption du risédronate, la surface sous la courbe de la concentration sérique en fonction du temps est multiphasique, la demi-vie initiale étant d'environ 1,5 heure et la demi-vie exponentielle terminale, de 480 heures. Bien que l'on ignore la vitesse

d'élimination des bisphosphonates à partir de l'os humain, on croit que la demi-vie de 480 heures correspond à la vitesse de dissociation du risédronate de la surface osseuse.

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

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

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

**Sexe :** La biodisponibilité et l'élimination du risédronate après administration orale sont semblables chez les deux sexes.

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

**Insuffisance hépatique :** Aucune étude n'a évalué l'innocuité et l'efficacité du risédronate en présence d'insuffisance hépatique. Le risédronate ne subit aucune biotransformation 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 posologie en présence d'insuffisance hépatique.

**Insuffisance rénale :** Le risédronate est excrétré intact, principalement par voie rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans l'insuffisance rénale légère ou modérée (clairance de la créatinine  $> 30$  ml/min). On estime que l'exposition au risédronate augmente de 44 % lorsque la clairance de la créatinine atteint 20 ml/min. Le risédronate sodique n'est pas recommandé dans l'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/min) en raison du manque de données cliniques.

**Polymorphisme génétique :** Aucune donnée disponible.

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C).

### **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les comprimés RISEDRONATE-35 USP sont offerts sous forme de comprimés de 35 mg enrobés, oranges et ovales, portant l'inscription « APO » d'un côté et « RIS35 » de l'autre.

Les comprimés APO-RISEDRONATE de 35 mg USP sont offerts en bouteilles de PEHD de 30 et 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 4 comprimés.

**Ingrédients actifs :** Chaque comprimé pelliculé d'APO-RISEDRONATE pour administration orale renferme l'équivalent de 35 mg de risédronate sodique anhydre sous forme d'hémi-pentahydrate, avec une petite quantité de forme monohydratée.

**Ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique):** Crospovidone, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, lactose anhydre, polyéthylèneglycol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

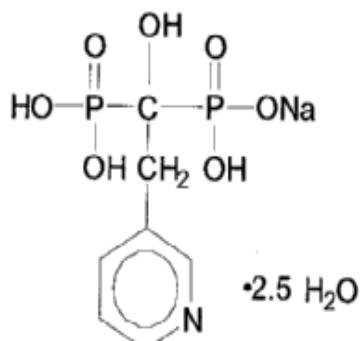
#### Produit actif

Dénomination internationale : Risédronate sodique hémi-pentahydraté

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

Formule moléculaire : C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N0<sub>7</sub>P<sub>2</sub>Na·2.5H<sub>2</sub>O

Structure moléculaire :



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

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 pKa du risédronate sodique sont les suivantes : pK<sub>1</sub> = 1,6 ± 0,2; pK<sub>2</sub> = 2,2 ± 0,2; pK<sub>3</sub> = 5,9 ± 0,1; pK<sub>4</sub> = 7,1 ± 0,1 et pK<sub>5</sub> = 11,7 ± 0,3

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

## ESSAIS CLINIQUES

### **Biodisponibilité comparée**

Une étude croisée de biodisponibilité en insu, comparant APO-RISEDRONATE 35 mg et ACTONEL®, fabriqué par l'entreprise pharmaceutique Procter & Gamble Canada Inc., a été menée chez 70 volontaires sains, à raison de 1 comprimé de 35 mg administré à jeun. Les calculs pharmacocinétiques ont été obtenus de 64 volontaires masculins adultes sains. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau 4 : Sommaire des données de biodisponibilité comparée**

Paramètre	Risédronate (dose unique de 35 mg dose : 1 x 35 mg)			
	Apo-Risédronate (Apotex Inc.) (Canada)	Actonel®† (Procter & Gamble Canada Inc.) (Canada)	Moyenne géométrique	Moyenne arithmétique (CV %)
SSC <sub>72</sub> (ng·h/ml)	51 557,5 62 668,6 (70,0)	49 133,2 60 507,7 (77,7)	104,93	97,26 – 113,21
SSC <sub>∞</sub> (ng·h/ml)	55 350,0 67 177,9 (69,6)	52 830,7 64 940,3 (76,8)	104,77	97,17 – 112,97
C <sub>max</sub> (ng/ml)	13 512,4 17 091,4 (79,9)	12 169,3 15 621,4 (86,4)	111,04	101,21 – 121,81
t <sub>max</sub> § (h)	1,00 (0,25 – 5,00)	1,00 (0,25 – 4,00)		
t <sub>1/2</sub> * (h)	38,14 (23,4)	38,84 (25,3)		

§ Médiane (fourchette)

\* Moyenne arithmétique seulement (CV %).

† Actonel®, fabriqué par Compagnie Pharmaceutique Procter & Gamble Canada Inc., a été acheté au Canada.

\*\* Selon l'estimation par les moindres carrés.

## Traitement de l'ostéoporose postménopausique

### Données démographiques et plan des études

Tableau 5 Résumé des données démographiques des essais cliniques sur le risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique						
Numéro de l'étude	Type d'étude <sup>a</sup>	Posologie	Durée	Patients N = nombre	Âge (Moyenne)	Supplément quotidien**
1	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour Placebo	2 ans 3 ans 3 ans	1226	48-85 (71,0)	≤ 500 UI
2	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour Placebo	1 an 3 ans 3 ans	2458	28-85 (68,6)	≤ 500 UI
3	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour Placebo	2 ans	543	45-80 (64,7)	-
4	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour Placebo	12-18 mois	648	39-80 (62,5)	-
5	R, CA, DI, MC, GP	5 mg/jour 35 mg/semaine* 50 mg/semaine*	12 mois	1456	48-95 (67,9)	≤ 500 UI
6	R, CA, DI, MC, GP	5 mg/jour 35 35 mg/semaine**†	24 mois	922	50-87 (65,7)	800-1 000 IU
7	R, CA, DI, MC, GP	5 mg/jour 75 mg x 2 jour/mois*	12 mois	1229	50-86 (64,6)	400-800 IU
8	R, CA, DI, MC, GP	5 mg/jour 150 mg 1 fois/mois*	12 mois	1292	50-88 (64,9)	400-500 à 1 000 IU

<sup>a</sup> R : randomisée; CA : contrôlée par produit actif; CP : contrôlée par placebo; DI : double insu; MC : multicentrique; GP : groupes parallèles.  
\* Placebo les autres jours.  
† Comprimés gastro-résistants de 35 mg pris après et avant le déjeuner.  
\*\* Les patients recevaient un supplément de 1000 mg de calcium élémentaire par jour.

Dans les études 1 et 2, les patientes présentaient une ostéoporose établie, avec fracture vertébrale démontrée par radiographie. Le nombre moyen de fractures vertébrales par patiente à l'inscription était de 4 dans l'étude 1 et de 2,5 dans l'étude 2; l'éventail de densité minérale osseuse (DMO) était très étendu chez ces patientes. Toutes les participantes des études 1 à 5 prenaient un supplément de calcium de 1 000 mg par jour. Toutes les fractures vertébrales, qu'elles soient symptomatiques/dououreuses/cliniquement évidentes ou asymptomatiques/non dououreuses/silencieuses, étaient systématiquement identifiées et évaluées par radiographies annuelles.

Dans les études 3 à 5, les femmes ménopausées étaient recrutées sur la base de leur faible masse osseuse lombaire (plus de 2 écarts-types sous la moyenne préménopausique) plutôt qu'en fonction d'antécédents de fracture vertébrale.

Dans les études 5 à 8, les patientes devaient présenter soit une masse osseuse lombaire d'au moins 2,5 écarts-types sous la moyenne préménopausique, soit une masse osseuse lombaire d'au moins 2,0 écarts-types sous la moyenne préménopausique et une fracture vertébrale démontrée.

Les patientes ayant des problèmes digestifs hauts ou des antécédents de tels problèmes, de même que celles qui prenaient de l'aspirine, des AINS ou des médicaments généralement utilisés contre les ulcères peptiques n'étaient pas spécifiquement exclues des études sur le risédronate sodique en administration quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle contre l'ostéoporose.

## Résultats d'étude

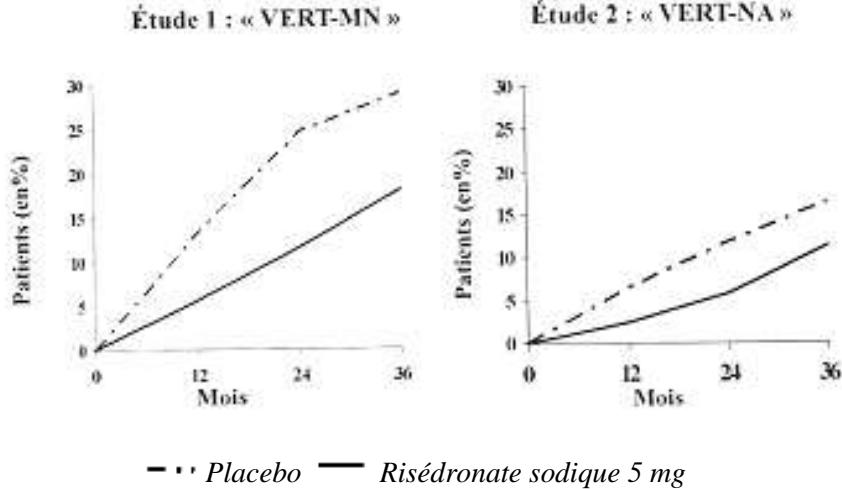
### Résultats des études 1 et 2

Les essais pivots sur le risédronate sodique contre l'ostéoporose postménopausique démontrent clairement qu'une dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique réduit l'incidence de fracture vertébrale en présence de faible masse osseuse et de fracture vertébrale, indépendamment de l'âge, du temps écoulé depuis la ménopause ou de la gravité de la maladie au départ. À 5 mg/jour, le risédronate sodique réduisait significativement le risque de nouvelle fracture vertébrale dans les deux essais d'envergure. Mesuré au moyen de radiographies annuelles, l'effet d'une dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique sur l'incidence de fracture vertébrale apparaissait dès la première année dans chaque étude. Dans l'essai nord-américain, le risédronate sodique raison de 5 mg/jour durant 1 an réduisait significativement (65 %) le risque de nouvelle fracture vertébrale par rapport au placebo ( $p < 0,001$ ). Dans l'essai multinational, une réduction significative similaire (61 %) était notée ( $p = 0,001$ ). De plus, dans chacune des études, le risédronate sodique à raison de 5 mg/jour réduisait significativement la proportion de patientes subissant une nouvelle fracture vertébrale ou une aggravation de ce type de fracture. Les figures 1 et 2, ci-dessous, illustrent l'incidence cumulative des fractures vertébrales et non vertébrales (hanche, poignet, humérus, clavicule, bassin et jambe). Dans les deux figures, l'incidence cumulative des divers types de fracture est moindre sous risédronate sodique que sous placebo à tous les stades du traitement, ce qui confirme l'effet positif du risédronate sodique sur la résistance osseuse.

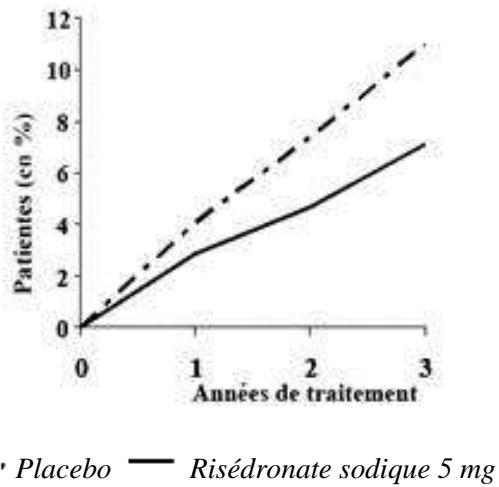
Tableau 6 Effet du risédronate sodique sur les fractures, la taille et la densité osseuse dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique					
Paramètres	Risédronate sodique 5 mg	Placebo	Différence moyenne par rapport au placebo	Réduction relative du risque %	<i>p</i>
<b>Étude 1 : VERT-MN</b>					
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 36 mois	3,3	-0,1	3,4		< 0,001
Colonne lombaire 36 mois	7,1	1,3	5,9		< 0,001
Col fémoral	2,0	-1,0	3,1		< 0,001
Trochanter	5,1	-1,3	6,4		< 0,001
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		49	0,003

<b>Tableau 6</b> <b>Effet du risédronate sodique sur les fractures, la taille et la densité osseuse dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique</b>					
Paramètres	Risédronate sodique 5 mg	Placebo	Différence moyenne par rapport au placebo	Réduction relative du risque %	p
Variation annuelle médiane de la taille <sup>a</sup> (mm/an)	-0,67	-1,14			0,001
Augmentation moyenne de la DMO (%)					
6 mois					< 0,001
Colonne lombaire	2,7	0,4	2,2		
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 données prospectives regroupées : VERT-MN et VERT-NA</b>					
Incidence cumulative de fracture non vertébrale <sup>a</sup> sur 3 ans (% de patientes)	7,1	11,0		36	0,005
<sup>a</sup> Mesurée par stadiomètre					
<sup>b</sup> Fractures non vertébrales liées à l'ostéoporose (hanche, poignet, humérus, clavicule, bassin et jambe)					

**Figure 1**  
**Incidence cumulative de nouvelle fracture vertébrale dans l'ostéoporose postménopausique**



**Figure 2**  
**Incidence cumulative de nouvelle fracture ostéoporotique non vertébrale**  
**Données regroupées des études 1 et 2**



Le risédronate sodique à 5 mg/jour était associé à une baisse significative (50 %) de la perte annuelle de taille par rapport au placebo.

Au cours des 3 années de traitement, le risédronate sodique à 5 mg/jour augmentait progressivement la densité osseuse lombaire, de manière statistiquement significative par rapport aux données de départ et par rapport au placebo après 6 mois et à chaque évaluation subséquente (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 sur la densité minérale osseuse dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique**

Paramètres	Risédronate sodique 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 Col fémoral 1,3 Trochanter 2,7	0,0 -1,0 -0,6	4,1** 2,3* 3,3**
<b>Étude 4</b>			
6 mois	Colonne lombaire 3,3	0,7	2,6**
24 mois	Colonne lombaire 5,2 Col fémoral 3,1 Trochanter 4,8	0,3 0,2 1,4	5,0** 2,8** 3,3**
Contre le placebo : *p < 0,01; **p < 0,001			

Dans les études 3 et 4, menées auprès de femmes à la faible masse osseuse, le risédronate sodique à 5 mg/jour augmentait significativement la moyenne de la DMO lombaire par rapport au placebo à

6 mois. Après 1,5-2 ans, la DMO sous risédronate avait encore augmenté de façon significativement plus marquée à la colonne lombaire, au col fémoral et au trochanter, que sous placebo.

En conclusion, les résultats de quatre essais d'envergure, randomisés et contrôlés par placebo (études 1 à 4) sur l'ostéoporose postménopausique (données regroupées ou non) démontrent que 5 mg/jour de risédronate sodique inversent la progression de la maladie en augmentant la DMO à la colonne vertébrale, à la hanche et au poignet, par rapport au placebo.

## Résultats de l'étude 5

<b>Tableau 8</b> <b>Comparaison entre l'administration hebdomadaire et quotidienne de risédronate sodique dans l'ostéoporose postménopausique - Analyse du paramètre principal d'efficacité (patientes ayant complété l'étude)</b>			
Paramètres	Risédronate sodique 5 mg par jour	Risédronate sodique 35 mg 1fois/semaine	(Intervalle de confiance à 95 %)
	Augmentation moyenne de la DMO (%)	Augmentation moyenne de la DMO (%)	
	N = 391	N = 387	
12 mois      Colonne lombaire	4.0 (3,7; 4,3)	3.9 (3,6; 4,3)	

L'analyse ITT/LOCF (analyse en intention de traiter/report des dernières données disponibles) concorde avec l'analyse du principal paramètre d'efficacité chez les femmes ayant complété l'étude. De plus, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes, après 1 an, quant à l'augmentation de la DMO à d'autres sites du squelette (fémur proximal entier, col fémoral, grand trochanter). Compte tenu des de ces résultats de DMO, on a conclu que le risédronate sodique à 35 mg/semaine n'était pas inférieur au risédronate sodique à 5 mg/jour.

Dans les essais sur le risédronate sodique à 5 mg/jour, l'importante augmentation de la DMO était associée à une diminution significative de l'incidence des fractures par rapport au placebo (voir Tableau 7). De plus, au cours de l'étude de 1 an comparant le risédronate sodique à 35 mg/semaine au risédronate sodique à 5 mg/jour, aucune différence statistiquement significative n'était observée entre les groupes sur le plan de l'apparition d'au moins 1 nouvelle fracture vertébrale en 1 an. Dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, l'efficacité et l'innocuité du risédronate sodique à 35 mg/semaine sont similaires à celles du risédronate sodique à 5 mg/jour.

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

L'examen histologique a révélé l'absence de tout effet indésirable osseux du risédronate sodique, notamment ostéomalacie ou défaut de minéralisation de la substance osseuse. Ces données montrent que l'os formé sous risédronate sodique est de qualité normale.

## Prévention de l'ostéoporose postménopausique

### Données démographiques et plan des études

Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie	Durée	Patientes N = nombre	Tranche d'âge (Âge moyen)	Supplément quotidien	
						Calcium élémentaire	Vitamine D
6	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour	2 ans	383	42-63 (52,7)	1 000 mg	
7	R, DI, CP, MC, GP	35 mg/semaine Placebo	1 an	280	44-64 (53,6)	1 000 mg	400 UI

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

Dans l'étude 6, les femmes étaient ménopausées depuis 3 ans au plus; toutes les patientes recevaient un supplément de calcium de 1 000 mg/jour. Dans l'étude 7, les femmes étaient ménopausées depuis 0,5-5 ans, et n'étaient pas atteintes d'ostéoporose. Toutes les participantes recevaient 1 000 mg de calcium élémentaire et 400 UI de vitamine D par jour.

### Résultats de l'étude 6 :

<b>Tableau 10</b> <b>Effet du risédronate sodique à 5 mg/jour sur la DMO de femmes ménopausées sans ostéoporose</b>				
Paramètres		Risédronate sodique 5 mg Augmentation moyenne de la DMO (%)	Placebo Augmentation moyenne de la DMO (%)	Différence moyenne par rapport au placebo (%)
24 mois	Colonne lombaire Col fémoral Trochanter	2,0 1,0 2,3	-2,5 -2,3 -2,0	4,5* 3,3* 4,3*

\*contre placebo : p ≤ 0,001

Dès le troisième mois sous risédronate sodique, on observait une augmentation de la DMO. Le risédronate sodique prévenait la perte osseuse vertébrale chez la plupart des femmes. Au contraire, la plupart des femmes sous placebo subissaient une perte osseuse significative et progressive, malgré un supplément quotidien de 1 000 mg de calcium. Le risédronate sodique à 5 mg/jour était aussi efficace chez les femmes à faible DMO (plus de 1 écart-type sous la moyenne préménopausique) que chez celles dont la DMO était plus élevée.

## Résultats de l'étude 7

Tableau 11 Effet du risédronate sodique à 35 mg/semaine sur la densité osseuse de femmes ménopausées sans ostéoporose					
Paramètres		Risédronate sodique 35 mg 1 fois/semaine Augmentation moyenne de la DMO (%)	Placebo Augmentation moyenne de la DMO (%)	Différence moyenne par rapport au placebo (%)	
6 mois	Colonne lombaire	1,7	-0,5	2,2*	
	Trochanter	1,0	-0,4	1,3*	
	Col fémoral	0,4	-1,0	1,4*	
12 mois	Colonne lombaire	1,9	-1,1	3,0*	
	Trochanter	1,0	-0,7	1,7*	
	Col fémoral	0,3	-1,0	1,3**	

\*contre placebo : p ≤ 0,0001; \*\* p = 0,0041

## Administration avec hormonothérapie substitutive

### Données démographiques et plan des études

Tableau 12 Résumé des données démographiques des essais cliniques sur le risédronate sodique administré avec une hormonothérapie substitutive						
Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie	Durée	Patientes N = nombre	Tranche d'âge (Âge moyen)	Sexe
8	R, CP, DI, MC, GP, stratifié	Risédronate sodique 5 mg/jour et œstrogènes 0,625 mg/jour  Placebo et œstrogènes 0,625 mg/jour	1 an	524	37 - 82 (58,9)	Femmes ménopausées

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

Dans l'étude 8, les femmes devaient présenter une baisse de la DMO lombaire moyenne de 1,3 écart-type sous la moyenne préménopausique et avoir récemment commencé un traitement à base d'œstrogènes conjugués (durée de la prise d'œstrogènes ≤ 1 mois au cours de l'année précédente).

## Résultats de l'étude 8

<b>Tableau 13</b> <b>Effets du risédronate sodique en association avec des œstrogènes conjugués sur la DMO</b>			
Paramètres		Risédronate sodique 5 mg et Œstrogènes conjugués Augmentation moyenne de la DMO (%)	Œstrogènes conjugués Augmentation moyenne de la DMO (%)
12 mois	Colonne Col	5,2	4,6
		2,7*	1,8
		3,7	3,2
	Diaphyse du	0,7*	0,4

Toutes les valeurs représentent un changement significatif ( $p \leq 0,05$ ) par rapport au départ  
 \*contre œstrogènes conjugués seulement :  $p \leq 0,05$

Comme le suggérait l'effet du risédronate sur la DMO, la diminution du renouvellement osseux (évaluée en mesurant la désoxypyridinoline/créatinine urinaire) était significativement plus marquée sous risédronate sodique (5 mg par jour) + œstrogènes que sous œstrogènes seulement (45-50 % comparativement à 40 %), et se maintenait dans les limites des valeurs préménopausiques.

L'évaluation histomorphométrique de 93 échantillons de biopsie osseuse provenant de 61 femmes sous œstrogènes ayant reçu soit un placebo, soit du risédronate sodique à 5 mg/jour durant 1 an (y compris 32 paires de biopsies, dont 16 provenant de patientes sous risédronate sodique) a démontré que la diminution du renouvellement osseux sous risédronate sodique cadrait avec la baisse des marqueurs du renouvellement osseux. L'examen histologique osseux a démontré que sous risédronate sodique + œstrogènes, l'os présentait une structure lamellaire et une minéralisation normales.

### Traitements de l'ostéoporose chez l'homme, afin d'augmenter la DMO

#### Données démographiques et plan des études

<b>Tableau 14</b> <b>Résumé des données démographiques des essais cliniques sur le risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose masculine afin d'augmenter la DMO</b>							
Numéro de l'étude	Plan de l'étude	Posologie	Durée	Patients N = nombre	Tranche d'âge (Âge moyen)	Supplément quotidien	
						Calcium élémentaire	Vitamine D
9	R, DI, CP, MC, GP	Risédronate sodique 35 mg/semaine Placebo	2 ans	191 93	36-84 (60,8)	1 000 mg	400-500 UI

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

Au début de l'étude d'une durée de 2 ans sur l'ostéoporose chez l'homme, on n'a pas expressément empêché la participation des sujets atteints ou ayant été atteints d'un trouble du tractus gastro-

intestinal supérieur ni de ceux prenant de l'AAS, des AINS ou des médicaments habituellement employés pour traiter les ulcères gastroduodénaux.

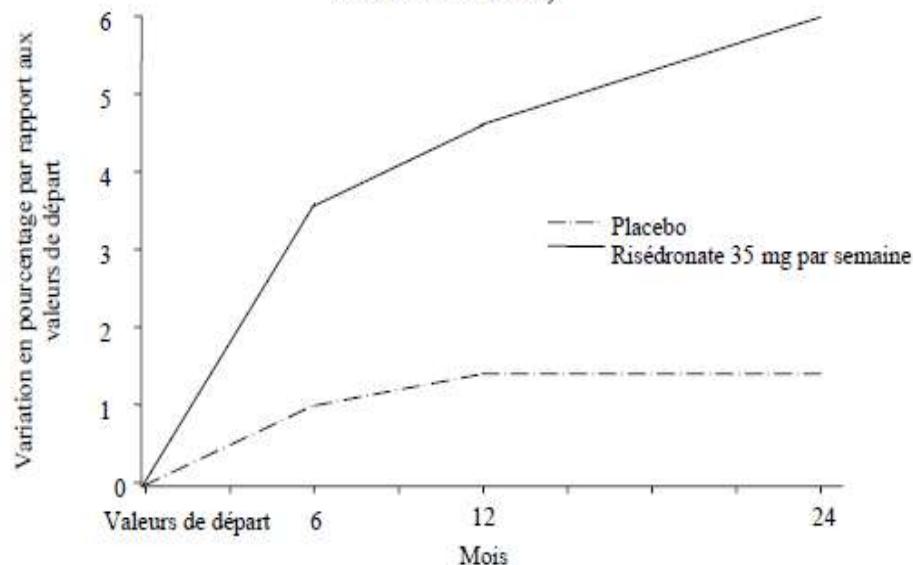
#### Résultats de l'étude 9 :

Le risédronate sodique à 35 mg/semaine a prouvé son efficacité (telle qu'objectivée par l'augmentation de la DMO) chez l'homme ostéoporotique. Tous les patients de cette étude recevaient en supplément 1000 mg/jour de calcium et 400 à 500 UI/jour de vitamine D.

Le risédronate sodique à 35 mg/semaine augmentait significativement la DMO moyenne à la colonne lombaire, au col fémoral, au grand trochanter et à la hanche totale, par rapport au placebo, lors d'une étude de 2 ans (colonne lombaire, 4,5 %; col fémoral, 1,1 %; grand trochanter, 2,2 % et hanche totale, 1,5 %). On observait une augmentation statistiquement significative de la DMO lombaire après 6 mois sous risédronate sodique. L'évaluation de la DMO au 6<sup>e</sup>, au 12<sup>e</sup> et au 24<sup>e</sup> mois a révélé que le pourcentage moyen d'augmentation de la DMO lombaire sous risédronate sodique à 35 mg/semaine était, à chaque évaluation, statistiquement plus marqué que sous placebo (voir Figure 3).

**Figure 3**

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



#### PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Un grand nombre de données précliniques démontrent que l'os produit sous risédronate sodique à posologie thérapeutique est de qualité normale, ce que confirme l'expérience clinique. Le risédronate manifeste une puissante activité antiostéoclaste et antirésorption chez l'animal ovariectomisé en augmentant, proportionnellement à la dose, la masse osseuse et la résistance biomécanique. Le risédronate maintient une corrélation positive entre la DMO et la résistance osseuse. Chez le chien intact, le risédronate induit un équilibre osseux positif au niveau de l'unité multicellulaire de base.

L'administration prolongée de risédronate par voie orale à des rates ovariectomisées (jusqu'à 2,5 mg/kg/jour durant 12 mois) et à des truies miniatures ovariectomisées (jusqu'à 2,5 mg/kg/jour durant 18 mois) n'altérait ni la structure osseuse, ni la minéralisation, ni la résistance biomécanique.

La dose administrée était 5 fois plus élevée que la dose antirésorption optimale de chaque espèce. On a pu observer, chez ces animaux, une ostéof ormation lamellaire normale. Le risédronate ne ralentissait pas la guérison des fractures radiales chez le chien adulte. L'épreuve de Schenk sur le rat, fondée sur l'examen histologique d'épiphyses de rats en pleine croissance après administration du médicament, a démontré que le risédronate n'entraînait pas la minéralisation osseuse même à la plus forte dose utilisée (5 mg/kg/jour par voie sous-cutanée), qui représentait plus de 3000 fois la dose antirésorption la plus faible (1,5 µg/kg/jour).

## TOXICOLOGIE

**Toxicité à court terme :** La dose létale s'établissait à 903 mg/kg (5 826 mg/m<sup>2</sup>) chez la rate et à 1 703 mg/kg (10 967 mg/m<sup>2</sup>) chez le rat. 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 correspondent à 140 et à 620 fois la dose de 30 mg administrée chez l'humain en fonction de la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup>.

**Toxicité à long terme :** Lors d'une étude de toxicité de 1 an chez le chien, la toxicité limitante du risédronate apparaissait à partir de 8 mg/kg/jour (160 mg/m<sup>2</sup>); elle se traduisait par des changements hépatiques, testiculaires, rénaux et digestifs. Au cours d'une étude de 26 semaines chez le rat, les premières manifestations d'une toxicité limitante, de nature digestive, apparaissaient sous 16 mg/kg (111 mg/m<sup>2</sup>). Ces doses représentent respectivement environ 6,25 et 9 fois la dose de 30 mg administrée chez l'humain en fonction de la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup>. Lors d'études de toxicité de 6 mois et d'un an chez le chien, la toxicité limitante du risédronate apparaissait à partir de 32 mg/kg (640 mg/m<sup>2</sup>); elle se traduisait par des changements hépatiques, testiculaires et rénaux. Des lésions gastriques ont été observées sous 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 chez 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.

**Cancérogenèse :** On a mené 3 études de cancérogenèse sur le risédronate chez 2 espèces (souris et rat). Les 3 études ont nettement démontré les effets pharmacologiques osseux, proportionnels à la dose, de la substance. Le risédronate n'a eu aucun effet cancérogène chez des rats des deux sexes

ayant reçu, par gavage durant 104 semaines, jusqu'à 24 mg/kg/jour du médicament (12 fois la dose de 30 mg administrée chez l'humain en fonction de la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup>). De même, on n'a constaté aucun signe de cancérogenèse chez des souris des deux sexes ayant reçu, par gavage durant 80 semaines, jusqu'à 32 mg/kg/jour du médicament (5 fois la dose de 30 mg administrée à l'humain en fonction de la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup>).

**Mutagenèse :** Dans une série de 7 tests de mutagenèse *in vitro* et *in vivo*, le risédronate ne s'est pas avéré génotoxique. Un test *in vitro* d'aberrations chromosomiques sur des cellules d'ovaires de hamster chinois était faiblement positif à dose fortement cytotoxique (> 675 µg/ml). Toutefois, lorsque le test a été répété à dose produisant une meilleure survie des cellules (300 µg/ml), le résultat était négatif.

#### **Reproduction :**

Chez la rate, la dose orale de 16 mg/kg/jour (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/jour administrée chez l'humain en fonction de la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup>) inhibait l'ovulation. On notait une baisse du taux d'implantation chez les rates à partir de 7 mg/kg/jour (environ 2,3 fois la dose de 30 mg administrée chez l'humain en fonction de la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup>). Chez le rat mâle, on observait atrophie et inflammation des testicules et de l'épididyme sous 40 mg/kg/jour (environ 13 fois la dose de 30 mg/jour administrée chez l'humain en fonction de la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup>). L'atrophie testiculaire a également été observée chez le rat mâle après 13 semaines sous 16 mg/kg/jour p.o. (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/jour administrée chez l'humain en fonction de la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup>). Une inhibition modérée ou importante de la maturation des spermatides a été observée chez le chien, après 13 semaines sous 8 mg/kg/jour (environ 8 fois la dose de 30 mg/jour administrée chez l'humain en fonction de la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup>). La gravité des anomalies avait tendance à augmenter avec la dose et avec la durée de l'exposition.

L'administration de risédronate sodique à ≥ 16 mg/kg/jour (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/jour administrée chez l'humain en fonction de la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup>) à des rates gestantes réduisait la survie des rejetons nouveau-nés. On observait une baisse du poids corporel des nouveaux issus de mères ayant reçu 80 mg/kg (environ 26 fois la dose de 30 mg/jour administrée chez l'humain en fonction de la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup>). Chez les rates traitées durant la gestation, le nombre de fœtus présentant une ossification incomplète des sternèbres ou du crâne augmentait de manière statistiquement significative sous 7,1 mg/kg/jour (environ 2,3 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée chez l'humain en fonction de la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup>). On observait une augmentation des cas d'ossification incomplète ou absente de sternèbres chez des rats sous dose orale ≥ 16 mg/kg/jour (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/jour administrée chez l'humain en fonction de la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup>). On observait une incidence basse de fissures palatines chez des fœtus issus de femelles sous dose orale ≥ 3,2 mg/kg/jour (environ 1 fois la dose de 30 mg/jour administrée chez l'humain en fonction de la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup>). La pertinence de ce résultat en clinique humaine est inconnue. Aucun effet significatif sur l'ossification fœtale n'a été observé chez les lapines sous dose orale pouvant atteindre 10 mg/kg/jour pendant la gestation (environ 6,7 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée chez l'humain en fonction de la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup>). Cependant, chez les lapines sous 10 mg/kg/jour, on a observé, sur 14 portées, l'avortement d'une portée et la mise bas prématurée d'une autre.

Comme avec d'autres bisphosphonates, l'administration de doses aussi faibles que 3,2 mg/kg/jour (environ 1 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée chez l'humain en fonction de la surface corporelle, en mg/m<sup>2</sup>) durant l'accouplement et la gestation produisait de l'hypocalcémie durant la mise bas et des cas de létalité chez les rates ayant mis bas.

Les bisphosphonates sont incorporés à la matrice osseuse, d'où ils sont graduellement libérés durant des semaines ou des années. La quantité de bisphosphonate incorporée à l'os adulte, et donc, la quantité libérée dans la circulation par la suite, est proportionnelle à la dose de bisphosphonate et à la durée du traitement. Il n'existe aucune donnée sur les risques pour le fœtus humain. Toutefois, il existe un risque théorique de lésion fœtale, surtout au squelette, si une femme devenait enceinte après un traitement par bisphosphonate. L'effet de diverses variables sur ce risque (temps écoulé depuis l'arrêt du bisphosphonate, type de bisphosphonate, administration orale ou intraveineuse) n'a pas été étudié.