

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

<sup>Pr</sup>**pms-RISEDRONATE**  
Comprimés de risédronate sodique, USP  
(sous forme hémi-pentahydratée)  
35 mg et 150 mg

**Bisphosphonates**

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

[www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com)

**Date de révision:**  
6 décembre 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 208661

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	14
SURDOSAGE .....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	21
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	21
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>22</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	22
ESSAIS CLINIQUES .....	24
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	37
TOXICOLOGIE .....	37
RÉFÉRENCES .....	40
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>42</b>

<sup>Pr</sup> **pms-RISEDRONATE**  
Comprimés de risédronate sodique, USP  
(Sous forme hémi-pentahydratée)

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

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

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

### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

pms-RISEDRONATE (risédronate sodique sous forme hémi-pentahydratée) est indiqué dans:

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

#### **Ostéoporose postménopausique**

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

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

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

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

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

### **Restrictions d'emploi importantes**

La durée optimale du traitement n'a pas été établie. Il faut réévaluer périodiquement la nécessité du traitement continu (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### **Gériatrie**

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

### **Pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité chez l'enfant et l'adolescent en pleine croissance n'ont pas été établies.

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Hypocalcémie (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

## **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 risédronate sodique.

Il est important pour tous les patients de prendre suffisamment de calcium et de vitamine D. pms-RISEDRONATE doit être pris à jeun, au moins 30 minutes avant d'ingérer le premier aliment de la journée. Des directives posologiques complètes (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION) sont données plus loin pour vous permettre d'administrer correctement pms-RISEDRONATE.

## **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* EFFETS INDÉSIRABLES). Comme l'administration de certains bisphosphonates a été associée à une œsophagite et à des ulcères de l'œsophage, les patients doivent prendre le risédronate sodique 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 survenue de telles réactions. Les patients ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament. Les professionnels de la santé doivent particulièrement faire preuve de vigilance et souligner l'importance des recommandations posologiques aux patients ayant des antécédents de troubles œsophagiens (p. ex., inflammation, rétrécissement, ulcère ou troubles de la motilité).

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Douleur musculosquelettique**

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

### **Ophthalmologique**

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

## **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).

## **Populations particulières**

### **Pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité du risédronate sodique chez les enfants et les adolescents en pleine croissance n'ont pas été établies.

### **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.

### **Femmes qui allaitent**

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

### **Gériatrie**

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

## **Surveillance et analyses de laboratoire**

### **Ostéonécrose de la mâchoire**

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

## EFFETS INDÉSIRABLES

### Aperçu des effets indésirables du médicament

Les bisphosphonates peuvent causer des troubles des voies digestives supérieures comme la dysphagie, l'œsophagite, l'ulcère de l'œsophage et l'ulcère gastrique. Il est donc important de suivre les recommandations posologiques (*voir* POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

### Effets indésirables du médicament survenus au cours des essais cliniques

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et de leur fréquence approximative.*

### **Traitement et prévention de l'ostéoporose postménopausique**

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

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

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

Événement indésirable	Risédronate sodique à 5 mg N = 1742 (%)	Placebo N = 1744 (%)
Ensemble de l'organisme		



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

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

### **Administration hebdomadaire**

Dans l'essai multicentrique à double insu d'une durée de 1 an, au cours duquel on a comparé l'administration hebdomadaire de risédronate sodique à 35 mg à l'administration quotidienne de risédronate sodique à 5 mg dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées, les profils d'innocuité et de tolérabilité ont été similaires, dans l'ensemble, pour les 2 schémas posologiques par voie orale.

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

Dans l'étude multicentrique à double insu d'une durée de 1 an comparant le traitement par risédronate sodique à 35 mg (1 fois par semaine) avec un placebo dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées, les profils d'innocuité et de tolérabilité globaux des deux groupes étaient comparables à l'exception de l'« arthralgie ». En particulier, 1,5 % des patientes du groupe recevant du risédronate sodique à 35 mg (1 fois par semaine) et 0,7 % des patientes du groupe placebo ont présenté une arthralgie. Le profil d'innocuité global observé dans cette étude n'a démontré aucune différence significative entre les traitements par risédronate sodique à 5 mg (1 fois par jour) et par risédronate sodique à 35 mg (1 fois par semaine).

### **Dosage mensuel (1 fois par mois)**

Dans le cadre d'un essai multicentrique à double insu d'une durée de 1 an sur le traitement de l'ostéoporose chez des femmes postménopausées comparant risédronate sodique à 150 mg 1 fois par mois au risédronate sodique à 5 mg par jour, les profils d'innocuité globaux des 2 schémas posologiques étaient semblables. La proportion de patientes ayant souffert d'un trouble des voies digestives supérieures et la nature de ces manifestations étaient comparables dans le groupe traité par le risédronate sodique à 150 mg 1 fois par mois et dans le groupe traité par le risédronate sodique à 5 mg par jour. En plus des effets indésirables susmentionnés, on a signalé de la diarrhée

(risédronate sodique à 150 mg, 3,1 %; risédronate sodique à 5 mg, 0,5 %), des vomissements (risédronate sodique à 150 mg, 1,5 %; risédronate sodique à 5 mg, 0,6 %), de l'arthralgie (risédronate sodique à 150 mg, 1,5 %; risédronate sodique à 5 mg, 0,9 %) et de la myalgie (risédronate sodique à 150 mg, 1,1 %; risédronate sodique à 5 mg, 0,3 %) chez  $\geq 1$  % des patientes, et chez un plus grand nombre de patientes recevant risédronate sodique à 150 mg que de patientes recevant risédronate sodique à 5 mg par jour.

Des symptômes compatibles avec la réaction inflammatoire aiguë ont été signalés. En se basant sur le signalement de l'un ou l'autre des 33 symptômes compatibles avec la réaction inflammatoire aiguë (sans notion d'imputabilité) survenant dans les 3 premiers jours suivant la première dose et persistant moins de 7 jours, l'incidence globale de réaction inflammatoire aiguë a été de 5,2 % pour les patientes du groupe recevant risédronate sodique à 150 mg 1 fois par mois et de 1,1 % pour les patientes du groupe recevant risédronate sodique à 5 mg par jour. Une fièvre ou un syndrome grippal (sans notion d'imputabilité) se produisant dans les 3 premiers jours suivant la première dose et persistant moins de 7 jours ont été signalés par 1,4 % des patientes du groupe 11 traité par risédronate sodique à 150 mg 1 fois par mois et 0,2 % des patientes du groupe traité par risédronate sodique à 5 mg par jour.

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

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

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

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

### **Résultats endoscopiques**

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

Le pourcentage de sujets qui, selon l'endoscopie, présentaient une muqueuse normale de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum était semblable pour le traitement actif et le placebo (risédronate sodique: 21 %; placebo : 20 %). En règle générale, les résultats endoscopiques positifs étaient eux aussi comparables parmi les différents groupes. On a signalé un nombre plus élevé de duodénites légères chez les patients traités par risédronate sodique. Toutefois, les ulcères du duodénum ont été plus nombreux chez ceux ayant reçu un placebo. Les résultats importants d'un point de vue clinique (perforations, ulcères ou saignement) dans cette population aux prises avec des symptômes ont été semblables parmi les différents groupes (risédronate sodique: 39 %; placebo : 51 %).

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

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

### **Effets indésirables du médicament moins fréquents survenus au cours des essais cliniques**

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

- Peu fréquents : (0,1 % à 1,0 %) : duodénite, iritis.
- Rares (< 0,1 %) : anomalies des épreuves fonctionnelles hépatiques, glossite.

### **Résultats hématologiques et biologiques anormaux**

De faibles diminutions asymptomatiques des concentrations sériques de calcium et de phosphore ont été observées chez certains patients. Des élévations asymptomatiques des concentrations de parathormone (PTH) ont été notées chez certains patients prenant des comprimés de risédronate sodique à libération lente (*voir* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacodynamique).

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.

### **Effets indésirables du médicament survenus lors de la surveillance postcommercialisation**

**Réactions d'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).

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

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

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

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

### **Interactions médicament-médicament**

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

Les médicaments mentionnés dans le tableau 4 proviennent de rapports de cas d'interaction médicamenteuse ou encore d'interactions prévisibles en raison de l'ampleur attendue et de la gravité de l'interaction (c'est-à-dire celles qui sont établies comme étant contre-indiquées).

**Tableau 2 : Interactions médicamenteuses avérées ou prévisibles avec les comprimés de risédronate**

Risédrionate sodique	Référence	Effet	Commentaire clinique
Antiacides/suppléments de calcium contenant des cations polyvalents (comme le calcium, le magnésium, l'aluminium et le fer)	EC/T	Interférence avec l'absorption du risédronate sodique.	Ces médicaments doivent donc être administrés à un autre moment de la journée ( <i>voir</i> POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Hormonothérapie substitutive (HTS)	EC	Pas d'effet clinique significatif	Si approprié, le risédronate sodique peut être utilisé en même temps qu'une hormonothérapie substitutive ( <i>voir</i> ESSAIS CLINIQUES, Étude 8).
Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> (anti-H <sub>2</sub> ) et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	EC	Parmi les utilisateurs d'anti-H <sub>2</sub> et d'IPP, l'incidence des événements indésirables des voies digestives supérieures a été comparable entre les patients traités par risédronate sodique et ceux qui ont reçu un placebo.	Au sein du groupe de plus de 5 700 patients ayant pris part aux études de phase III sur l'emploi du risédronate sodique à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 21 % utilisaient des anti-H <sub>2</sub> et/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 chez des femmes postménopausées souffrant d'ostéoporose, au moins 9 % des participantes faisaient usage d'anti-H <sub>2</sub> et/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.
Inhibiteur de l'angiogenèse	T	Ostéonécrose de la mâchoire	L'administration concomitante de risédronate sodique et d'un inhibiteur de l'angiogenèse peut augmenter le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. La prudence est donc de mise. Les patients qui prennent un inhibiteur de l'angiogenèse doivent subir un examen dentaire avant de commencer un traitement par le pms-RISEDRONATE ( <i>voir</i> MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

EC : Essai clinique; T : Théorique

Au sein du groupe de plus de 5 700 patients ayant pris part aux études de phase III sur l'emploi du risédronate sodique à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 31 % ont dit faire usage d'AAS et 48 % ont dit prendre des AINS. Parmi ces utilisateurs d'AAS ou d'AINS, l'incidence d'événements indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable entre les patients traités par risédronate sodique et ceux qui ont reçu un placebo.

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

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

### **Interactions médicament-aliment**

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

### **Interactions médicament-plante médicinale**

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

### **Effets du médicament avec les produits 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.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Les patients doivent recevoir un supplément de calcium et de vitamine D si l'apport alimentaire est insuffisant (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).

- pms-RISEDRONATE doit être pris à jeun au moins 30 minutes avant d'ingérer le premier aliment, la première boisson (en dehors de l'eau ordinaire) ou tout autre médicament de la journée. Les aliments, les médicaments et les boissons (autres que l'eau ordinaire) peuvent nuire à l'absorption du risédronate sodique (*voir* Posologie recommandée et ajustement posologique et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Chaque comprimé de pms-RISEDRONATE doit être avalé entier alors que les patients sont en position verticale, avec suffisamment d'eau ordinaire ( $\geq 120$  mL) pour faciliter le transit du médicament jusqu'à l'estomac.
- Les patients qui prennent pms-RISEDRONATE ne doivent pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après avoir pris le médicament (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Les comprimés de pms-RISEDRONATE ne doivent pas être mâchés ni coupés ni écrasés (*voir* MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités).
- Les médicaments contenant des cations polyvalents (p. ex., calcium, magnésium, aluminium et fer) peuvent nuire à l'absorption du risédronate sodique. Par conséquent, les autres médicaments doivent être administrés à un autre moment de la journée que le risédronate sodique.

- La durée optimale du traitement de l'ostéoporose par des bisphosphonates n'a pas été établie. La nécessité d'un traitement continu doit être réévaluée périodiquement chez chaque patient en fonction des bienfaits et des risques potentiels de pms-RISEDRONATE.

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

Pour toutes les indications et les posologies : Il est important que les patients soient informés d'accorder une attention particulière aux recommandations posologiques, car le défaut de s'y conformer pourrait nuire aux avantages cliniques du traitement.

#### **Traitement de l'ostéoporose postménopausique**

Les schémas posologiques recommandés sont une dose hebdomadaire (35 mg 1 fois par semaine), ou une dose mensuelle (1 comprimés à 150 mg 1 fois par mois, au même jour du calendrier chaque mois) par voie orale.

#### **Prévention de l'ostéoporose postménopausique**

Les schémas posologiques recommandés sont une dose hebdomadaire (35 mg une fois par semaine) ou mensuelle (1 comprimé de 150 mg 1 fois par mois, le même jour du calendrier chaque mois), par voie orale.

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

La posologie recommandée est de 35 mg, 1 fois par semaine, par voie orale.

#### **Insuffisance rénale**

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

#### **Gériatrie**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (*voir* INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, Gériatrie).

## **Dose oubliée**

### **Dose hebdomadaire**

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

### **Dose mensuelle (1 fois par mois)**

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

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

## **SURDOSAGE**

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

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

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux présumé, contactez le centre antipoison de votre région immédiatement

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le risédronate sodique, un pyridinylbisphosphonate sous forme hémi-pentahydratée avec une petite quantité de monohydrate, inhibe la résorption ostéoclastique des os et module le métabolisme osseux. Le risédronate a une haute affinité avec les cristaux d'hydroxylapatite dans les os et est un



puissant inhibiteur de la résorption osseuse. Au niveau cellulaire, le risédronate inhibe les ostéoclastes. Les ostéoclastes adhèrent normalement à la surface des os, mais montrent des signes de résorption active réduite (p. ex., absence de bordure plissée). L'hystomorphométrie chez les rats, les chiens, les pourceaux miniatures et les humains a montré que le traitement au risédronate réduisait le renouvellement osseux (c.-à-d. la fréquence d'activation, soit la fréquence à laquelle les foyers de remodelage osseux sont activés) et la résorption osseuse aux foyers de remodelage.

## **Pharmacodynamique**

### **Traitement et prévention de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées**

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

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

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

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

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

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

Lors de 2 essais de 1 an sur le traitement de l'ostéoporose chez des femmes postménopausées ayant permis de comparer l'administration de risédronate sodique à 35 mg 1 fois par semaine et du risédronate sodique 150 mg 1 fois par mois respectivement, au risédronate sodique à 5 mg par jour, les variations moyennes du calcium, du phosphate et de la PTH sériques par rapport aux valeurs de départ ont été similaires pour chacun des schémas posologiques intermittents lorsque comparés au schéma posologique quotidien.

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

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

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

diminutions du renouvellement osseux étaient observées dans les 3 mois suivant l'instauration du traitement et maintenues tout au long de l'étude sur 2 ans.

## **Pharmacocinétique**

**Tableau 3 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques du risédronate**

	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	<b>t<sub>max</sub></b> (h)	<b>t<sub>1/2</sub>, z</b> (h)	<b>ASC<sub>0-∞</sub></b> <b>(ng*h/mL)</b>	<b>Clairance</b> <b>(L/h/kg)</b>	<b>V<sub>z</sub></b> (L/kg)
Comprimé de 35 mg; dose multiple <sup>a</sup> , état d'équilibre	10,6	0,49	nd	53,3	12,9	nd
Comprimé de 150 mg, dose unique	74,8 <sup>b</sup>	0,66 <sup>b</sup>	349,6 <sup>b</sup>	332,4 <sup>b</sup>	6,94 <sup>b</sup>	3118 <sup>b</sup>

**a** administré de manière hebdomadaire.

**b** moyenne géométrique

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

V<sub>z</sub> est le volume final de distribution non corrigé pour la biodisponibilité.

nd non déterminé.

## **Absorption**

À la suite de l'administration d'une dose orale du comprimé pelliculé, l'absorption, qui intéresse l'ensemble des voies digestives supérieures, est relativement rapide (t<sub>max</sub> ~1 heure). L'absorption n'est pas liée à la dose, l'exposition systémique augmente de manière non proportionnelle à 150 mg (environ 2 fois supérieure à l'augmentation proportionnelle escomptée d'après la dose). Un état d'équilibre sérique est observé dans un délai de 57 jours d'administration quotidienne. La biodisponibilité orale moyenne du comprimé pelliculé à 30 mg se situe à 0,63 % et est bioéquivalente à celle d'une solution. Lorsque le produit est administré 30 minutes avant le petit-déjeuner, l'étendue de l'absorption est réduite de 55 % comparativement à l'administration à jeun (c.-à-d. aucun aliment ni boisson 10 heures avant l'administration ou 4 heures après celle-ci). L'administration 1 heure avant le petit-déjeuner réduit l'étendue de l'absorption de 30 % comparativement à l'administration à jeun. L'administration 30 minutes avant le petit-déjeuner ou 2 heures après un repas donne des résultats semblables quant à l'étendue de l'absorption.

## **Distribution**

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est de 6,3 L/kg chez l'humain. La liaison protéique du médicament dans le plasma humain est d'environ 24 %. Les études précliniques effectuées chez des rats et des chiens auxquels on a administré par voie intraveineuse des doses uniques de risédronate marquées au C<sup>14</sup> indiquent qu'environ 60 % de la dose sont distribués dans l'os. Le reste de la dose est excrété dans l'urine. Après l'administration de doses orales répétées à des rats, le captage du risédronate dans les tissus mous a été jugé minime (de 0,001 % à 0,01 %), et la concentration du médicament a diminué rapidement après la dernière dose.

## **Métabolisme**

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

## **Excrétion**

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

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

#### **Pédiatrie**

Les paramètres pharmacocinétiques du risédronate n'ont pas été étudiés chez les sujets de 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 nécessaire.

#### **Sexe**

La biodisponibilité et l'élimination du risédronate à la suite d'une administration orale sont semblables chez l'homme et la femme.

#### **Race**

Les différences pharmacocinétiques 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 du risédronate sodique n'est pas recommandé chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min) en raison d'une expérience clinique insuffisante.

#### **Polymorphisme génétique**

Il n'existe aucune donnée.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver entre 15 °C et 30 °C.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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

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

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

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

### Ingrédient médicinal :

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

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

### Ingrédients non médicinaux :

**35 mg :** amidon prégélifié, polyalcool de vinyle, polyéthylèneglycol/macrogol, dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, fumarate de stéaryle sodique, glycolate d'amidon sodique, maltodextrine, mannitol, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge, povidone et talc.

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

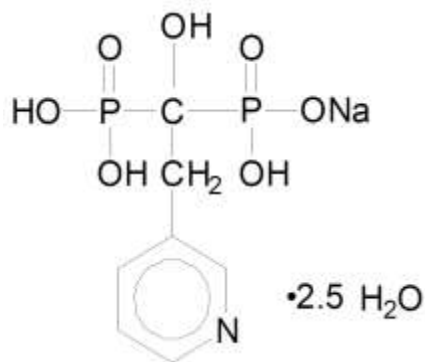
#### Substance pharmaceutique

Nom commun: Risédronate sodique sous forme hémi-pentahydratée

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

Formule moléculaire:  $C_7H_{10}NO_7P_2Na \cdot 2.5H_2O$

Formule développée:



Masse moléculaire:            Forme anhydre:                    305,10 g/mol  
  Forme hémi-pentahydratée: 350,13 g/mol

#### Propriétés physicochimiques

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

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

Constantes de dissociation : Les 5 valeurs pKa du risédronate sodique sont les suivantes :  $pK_1=1,6\pm0,2$ ,  $pK_2=2,2\pm0,2$ ,  $pK_3=5,9\pm0,1$ ,  $pK_4=7,1\pm0,1$  and  $pK_5=11,7\pm0,3$ .

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

## ESSAIS CLINIQUES

### Étude comparative de biodisponibilité

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

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

### RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITÉ

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

\* comprimés pms-RISEDRONATE à 35 mg

† comprimés ACTONEL<sup>MD</sup> à 35 mg, Warner Chilcott Canada Co., acheté au Canada

§ Expression de la médiane (étendue)

ε Expression de la moyenne arithmétique (CV %)



## Étude comparative de biodisponibilité

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

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

### **RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES PORTANT SUR LA BIODISPONIBILITÉ**

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

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

†<sup>Pr</sup>ACTONEL<sup>MD</sup> (Comprimé Risedronate Sodium, USP 150 mg); fabriqué par Warner Chilcott, Canada;

§ Représenté sous forme de médiane (étendue)

<sup>ε</sup> Représenté sous forme de moyenne arithmétique (CV %)

## Traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées

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

**Tableau 4 : Résumé des aspects démographiques des patientes pour les essais cliniques sur le risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées**

Numéro de l'étude	Méthodologie de l'essai <sup>a</sup>	Posologie	Durée	Sujets de l'étude n = nombre	Tranche d'âge (âge moyen)	Supplément quotidien
1 VERT-MN	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour Placebo	2 ans 3 ans 3 ans	1226	48 - 85 (71,0)	≤500 UI
2 VERT-NA	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour Placebo	1 an 3 ans 3 ans	2458	28 - 85 (68,6)	≤500 UI
3	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour 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 150 mg 1 fois/mois*	12 mois	1292	50-88 (64, 9)	400-500 to 1000IU

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

\* Placebo les autres jours du traitement

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

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

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

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

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

## **Résultats d'études**

### **Résultats des études 1 et 2**

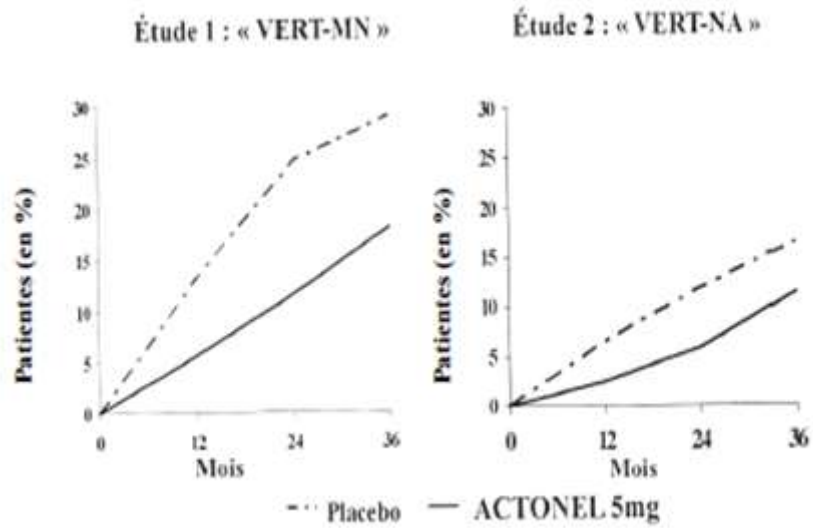
Les essais de base sur l'emploi du risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique démontrent clairement qu'une dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique réduit l'incidence des fractures vertébrales chez les patientes présentant une faible masse osseuse et ayant subi des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

**Tableau 5 : Effet du risédronate sodique sur les fractures, la taille et la densité minérale osseuse dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées**

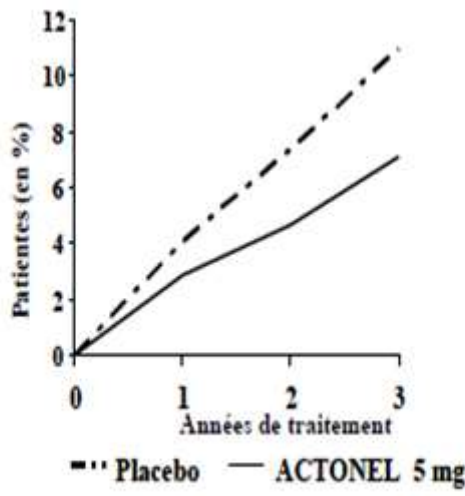
Critères d'évaluation	Riséronate sodique 5 mg	Placebo	Différence moyenne par rapport au placebo	Réduction du risque relatif %	p
<b>Étude 1: VERT-MN</b>					
Incidence cumulative de nouvelle fracture vertébrale sur 3 ans (% de patientes)	18,1	29,0		49	<0,001
Variation annuelle médiane de la taille <sup>a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

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

<sup>b</sup> Mesurée avec un stadiomètre



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



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

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

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

### Résultats des études 3 et 4

**Tableau 6 : Effet du risédronate sodique sur la densité minérale osseuse dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées**

Critères d'évaluation		Risédrone sodique 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**

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

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

Les résultats de quatre essais d'envergure avec randomisation et groupe placebo (études 1 à 4) menés chez des femmes atteintes d'ostéoporose postménopausique (séparément et ensemble) démontrent qu'une dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique inverse la progression de la maladie, augmentant la DMO de la colonne vertébrale, de la hanche et du poignet par rapport au placebo.

## Résultats de l'étude 5

**Tableau 7 : Comparaison entre les administrations hebdomadaire et quotidienne du risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées – Analyse du principal**

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

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

Dans les essais avec le risédronate sodique administré à raison de 5 mg par jour, des modifications de la DMO de cette ampleur ont été associées à une diminution significative de l'incidence des fractures par rapport au placebo (*voir* Tableau 7). Le fait qu'au cours de l'étude de 1 an comparant l'administration hebdomadaire de risédronate sodique à 35 mg à l'administration quotidienne de risédronate sodique à 5 mg, aucune différence significative sur le plan statistique n'ait été observée entre les groupes de traitement pour ce qui est du nombre de sujets ayant subi au moins 1 nouvelle fracture vertébrale au bout de 1 an vient appuyer cette conclusion. Dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique, le risédronate sodique à 35 mg administré 1 fois par semaine est similaire sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité au risédronate sodique à 5 mg administré 1 fois par jour.

## Résultats de l'étude 6

**Tableau 8 : Comparaison entre le risédronate sodique administré 1 fois par mois vs. l'administration quotidienne dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées**  
**Analyse du principal paramètre d'efficacité**

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

\* Selon la méthode de report de la dernière observation.

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

### Histologie et histomorphométrie

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

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



## Prévention de l'ostéoporose chez les femmes postménopausées

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

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

Numéro d'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie	Durée	Sujets d'étude (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)	1000 mg	-
7	R, DI, CP, MC, GP	35 mg/semaine Placebo	1 an	280	44-64 (53,6)	1000 mg	400 UI

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

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

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

### Résultats de l'étude 7

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

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

\*vs. placebo: p≤0,001

Des augmentations de la DMO ont été observées dès le troisième mois ayant suivi l'amorce du traitement par risédronate sodique. La prévention de la perte osseuse au niveau de la colonne vertébrale a été observée chez la grande majorité des femmes traitées par risédronate sodique. Par contre, la plupart des femmes sous placebo ont subi une perte osseuse significative et progressive, en dépit de l'administration de suppléments de calcium à raison de 1 000 mg par jour. La dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique a démontré une efficacité comparable chez les patientes qui présentaient une DMO de départ plus faible (plus de 1 É.-T. en dessous de la moyenne préménopausique) et chez celles dont la DMO était plus élevée.

## Résultats de l'étude 8

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

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

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

### Administration en concomitance avec une hormonothérapie substitutive

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

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

Numéro de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie	Durée	Sujets d'étude (n=nombre)	Tranche d'âge (âge moyen)	Sexe
8	R, CP, DI, MC, GP, Traitement stratifié	Riséronate sodique à 5 mg/jour et œstrogènes conjugués 0,625 mg/jour  Placebo et œstrogènes conjugués 0,625 mg/jour	1 an	524	37 - 82 (58,9)	Femme postménopausée

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

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

## Résultats de l'étude 9

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

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

Toutes les valeurs représentent une modification significative ( $p \leq 0,05$ ) par rapport aux valeurs de départ.

\*vs. estrogènes conjugués seuls : \*  $p \leq 0,05$

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

L'évaluation histomorphométrique de 93 échantillons de biopsies osseuses réalisées chez 61 femmes sous traitement oestrogénique qui ont reçu soit un placebo, soit du risédronate sodique à raison de 5 mg par jour pendant 1 an (y compris 32 paires de biopsies, dont 16 exécutées chez des patientes traitées par risédronate sodique) a révélé des diminutions du renouvellement osseux chez les patientes qui prenaient du risédronate sodique, réductions qui reflétaient les changements des marqueurs du renouvellement osseux.

L'examen histologique osseux a démontré que l'os des patientes traitées par l'association risédronate sodique-estrogènes présentait une structure lamellaire et une minéralisation normales.

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

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

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

Numéro de l'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie	Durée	Sujets d'étude (n=nombre)	Tranche d'âge (âge moyen)	Supplément quotidien	
						Calcium élémentaire	Vitamine D
9	R, DI, CP, MC, GP	Riséronate sodique à 35 mg/semaine Placebo	2 ans	191 93	36-84 (60,8)	1000 mg	400-500 UI

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

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 10

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

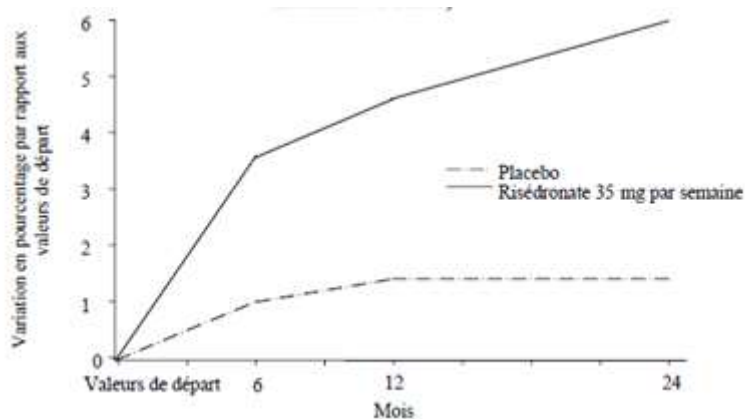


Figure 3

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

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Un grand nombre de données précliniques viennent étayer la normalité qualitative de l'os formé pendant le traitement par risédronate sodique à des doses thérapeutiques, ce que confirme d'ailleurs l'expérience clinique. Chez les animaux ovariectomisés, le risédronate a fait preuve d'une puissante activité anti-ostéoclastes et antirésorption, en augmentant la masse osseuse et la résistance biomécanique en fonction de la dose. Le traitement par le risédronate a maintenu la corrélation positive entre la DMO et la résistance osseuse. Chez les chiens intacts, le risédronate a entraîné un équilibre osseux positif au niveau de l'unité multicellulaire de base.

L'administration prolongée de risédronate par voie orale à des rats ovariectomisés (jusqu'à 2,5 mg/kg/jour pendant 12 mois) et à des pourceaux miniatures ovariectomisés (jusqu'à 2,5 mg/kg/jour pendant 18 mois) n'a pas altéré la structure osseuse, la minéralisation ni la résistance biomécanique. Ces doses étaient 5 fois plus élevées que la dose antirésorption optimale chez ces espèces. Une ostéoformation lamellaire normale a été constatée chez ces animaux. Le traitement par le risédronate n'a pas entravé la guérison normale des fractures radiales chez les chiens adultes. L'épreuve de Schenk sur les rats, fondée sur l'examen histologique des épiphyses de rats en pleine croissance après l'administration du médicament, a démontré que le risédronate n'entravait pas la minéralisation osseuse même à la dose la plus élevée mise à l'essai (5 mg/kg/jour par voie sous-cutanée), qui équivalait à > 3 000 fois la dose antirésorption la plus faible (1,5 mcg/kg/jour).

## TOXICOLOGIE

### 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.

### **Pouvoir carcinogène**

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

### **Pouvoir mutagène**

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

### **Reproduction**

Chez les rates, l'ovulation était inhibée par une dose orale de 16 mg/kg/jour (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>). On a constaté une diminution du taux d'implantation chez les rates traitées par des doses  $\geq 7$  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  $\geq 16$  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 diminution du poids corporel des nouveau-nés issus de mères traitées par 80 mg/kg (environ 26 fois la dose de 30 mg/kg/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 ossifiées 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 du risédronate sodique chez l'humain n'est pas connue. Aucun effet significatif sur l'ossification fœtale n'a été observé chez les lapines traitées par des doses orales pouvant atteindre 10 mg/kg/jour pendant la gestation (environ 6,7 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>). Cependant, chez les lapines traitées par 10 mg/kg/jour, 1 des 14 portées a avorté et 1 des 14 portées a été mise bas prématurément.

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

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