

# Table of Contents

Pristine PM - French.....	1
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	51

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

## Pr **AURO-RISEDRONATE**

Comprimés de risédronate sodique

5 mg, 30 mg, 35 mg et 150 mg

Risédrionate sodique (sous forme hémipentahydratée)

Norme maison

Bisphosphonates

**Auro Pharma Inc.**  
3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402  
Woodbridge, ON L4L 8K8  
CANADA

Date de révision :  
Le 22 août 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 230708

## 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	..... 5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	..... 5
EFFETS INDÉSIRABLES	..... 8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	..... 14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	..... 17
SURDOSAGE	..... 18
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	..... 19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	..... 24
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	..... 25
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b>	<b>..... 26</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	..... 26
ESSAIS CLINIQUES	..... 27
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	..... 44
TOXICOLOGIE	..... 45
RÉFÉRENCES	..... 48
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT</b>	<b>.....51</b>

## Pr AURO-RISEDRONATE

Comprimés de risédronate sodique

5 mg, 30 mg, 35 mg et 150 mg.

Risédronate sodique (sous forme hémipentahydratée)

Norme maison

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

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Tous les ingrédients non médicamenteux
Orale	Comprimés à 5 mg, 30 mg, 35 mg et 150 mg	<p><b><u>Les ingrédients du noyau :</u></b></p> <p><b>5 mg, 30 mg et 35 mg :</b> Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, crospovidone XL, hydroxypropyl cellulose, stéarate de magnésium.</p> <p><b>150 mg :</b> Cellulose microcristalline (Avicel PH 101 &amp; 102), crospovidone et stéarate de magnésium.</p> <p><b><u>Les ingrédients d'enrobage :</u></b></p> <p><b>5 mg :</b> Hypromellose, dioxyde de titane, macrogol, hydroxypropyl cellulose, oxyde ferrique jaune et silice colloïdale.</p> <p><b>30mg :</b> Hypromellose, hydroxypropyl cellulose, macrogol, et dioxyde de titane.</p> <p><b>35mg :</b> Hypromellose, dioxyde de titane, macrogol, hydroxypropyl cellulose, silice colloïdale, oxyde ferrique jaune et rouge.</p> <p><b>150mg :</b> Hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, hydroxypropyl cellulose, AD&amp;C bleu n° 2 (carmin d'indigo sur substrat d'aluminium) et dioxyde de silice colloïdal.</p>

#### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

AURO-RISEDRONATE (risédronate sodique sous forme hémipentahydratée) est indiqué dans :

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

- le traitement et la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes chez les hommes et les femmes
- le traitement de la maladie osseuse de Paget.

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

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

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

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

Les facteurs tels que les antécédents familiaux d'ostéoporose (particulièrement les antécédents maternels), l'âge, une fracture antérieure, le tabagisme, une DMO modérément faible, un taux élevé de renouvellement osseux, une 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).

**Maladie osseuse de Paget :** L'emploi d'AURO-RISEDRONATE est indiqué chez les personnes atteintes de la maladie osseuse de Paget (*osteitis deformans*) dont le taux de phosphatases alcalines est au moins 2 fois plus élevé que la limite supérieure de la normale, ou qui présentent des symptômes ou des risques de complications futures associées à leur maladie, en vue d'obtenir une rémission (retour à la normale du taux sérique de phosphatases alcalines).

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

Il est important pour tous les patients, surtout ceux atteints de la maladie osseuse de Paget dont le renouvellement osseux est significativement élevé, de prendre suffisamment de calcium et de vitamine D (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

### **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 AURO-RISEDRONATE en position verticale (c.-à-d. assis ou debout) avec suffisamment d'eau ordinaire ( $\geq 120$  ml), pour faciliter le passage dans l'estomac et réduire au minimum le risque de 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**

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 AURO-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 AURO-RISEDRONATE.

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

Les éléments qui suivent doivent être pris en compte dans l'évaluation du risque d'ostéonécrose de la mâchoire chez un patient :

- La puissance du produit médicinal qui inhibe la résorption osseuse (les agents très puissants sont associés à un risque plus élevé).
- La voie d'administration (l'administration parentérale est associée à un risque plus élevé).
- La dose cumulative du traitement agissant sur la résorption osseuse.
- Les affections concomitantes (p. ex., anémie, coagulopathies) et le tabagisme.
- La présence d'une maladie parodontale, d'une prothèse dentaire mal ajustée ou d'antécédents d'affection 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'écartier la possibilité d'une fracture fémorale incomplète. Les patients présentant une fracture atypique doivent également subir une évaluation pour déceler les signes et symptômes de fracture du membre controlatéral. L'arrêt du traitement par les bisphosphonates doit être envisagé en attendant les résultats d'une évaluation des risques et des bienfaits. Bien que le lien de cause à effet n'ait pas été établi, le rôle des bisphosphonates ne peut être écarté.

**Douleur musculosquelettique :** La surveillance postcommercialisation indique que des douleurs osseuses, articulaires ou musculaires graves et occasionnellement incapacitantes ont

été signalées chez des patients prenant des bisphosphonates (voir 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 iritis 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 le risédronate sodique 26 à 46 % des patients étaient âgés de 65 à 75 ans et 10 à 23 % avaient plus de 75 ans. Lors de ces études, on n'a observé aucune différence globale quant à l'efficacité ou à l'innocuité entre les personnes âgées et les sujets plus jeunes (< 65 ans, voir ESSAIS CLINIQUES).

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

**Ostéonécrose de la mâchoire :** Avant un traitement par AURO-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 AURO-RISEDRONATE. Pendant un traitement par AURO-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.

Dans le cadre d'études avec le risédronate sodique portant sur la maladie osseuse de Paget, 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.

Dans le cadre d'études avec le risédronate sodique portant sur la maladie osseuse de Paget, les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient la diarrhée, les nausées, les douleurs abdominales et les céphalées.

### **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 le 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 le risédronate sodique à raison de 5 mg par jour lors des essais de phase III sur l'ostéoporose postménopausique. On a mis fin au traitement pour cause d'événements indésirables graves chez 5,5 % des patientes ayant reçu du risédronate sodique à raison de 5 mg par jour et chez 6,0 % des patientes sous placebo.

<b>Tableau 1</b>		
<b>Événements indésirables liés au médicament*, signalés chez <math>\geq 1</math> % des patientes traitées par le risédronate sodique à 5 mg par jour lors des essais de phase III sur l'ostéoporose postménopausique</b>		
Événement indésirable	Risédronate sodique à 5 mg N = 1 742 (%)	Placebo N = 1 744 (%)
<b>Ensemble de l'organisme</b>		
Douleurs abdominales	4,1	3,3
Céphalées	2,5	2,3
Asthénie	1,0	0,7
<b>Appareil digestif</b>		
Dyspepsie	5,2	4,8
Nausées	4,8	5,0
Constipation	3,7	3,6
Diarrhée	2,9	2,5
Flatulences	2,1	1,8
Gastrite	1,1	0,9
<b>Peau et annexes</b>		
Éruption cutanée	1,4	0,9
Prurit	1,0	0,5

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

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

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

Dans l'étude multicentrique à double insu d'une durée de 1 an comparant le traitement par le risédronate sodique à 35 mg (1 fois par semaine) avec un placebo dans la prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées, les profils d'innocuité et de tolérabilité globaux des 2 groupes étaient comparables à l'exception de l'arthralgie. En particulier, 1,5 % des patientes du groupe recevant le risédronate sodique à 35 mg (1 fois par semaine) et 0,7 % des patientes du groupe placebo ont présenté une arthralgie. Le profil d'innocuité global observé dans cette étude n'a démontré aucune différence significative entre les traitements par le risédronate sodique à 5 mg (1 fois par jour) et par le risédronate sodique à 35 mg (1 fois par semaine).

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

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

**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 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 %).

**Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes :** Le risédronate sodique administré à raison de 5 mg par jour a fait l'objet de 2 essais de phase III sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes ayant réuni plus de 500 patients. Le profil des effets indésirables au sein de cette population est comparable au profil observé lors des essais sur l'ostéoporose postménopausique.

L'incidence générale des effets indésirables s'est révélée comparable dans les groupes de risédronate sodique (5 mg par jour) et les groupes placebo, sauf en ce qui touche les douleurs dorsales et articulaires. Des douleurs dorsales ont été signalées chez 8,8 % des patients sous placebo et chez 17,8 % des patients ayant reçu du risédronate sodique; 14,7 % des patients des groupes placebo et 24,7 % des sujets traités par le risédronate sodique ont fait état de douleurs articulaires. La plupart des effets indésirables signalés étaient d'intensité légère ou modérée et

n'ont pas entraîné le retrait du sujet. On a interrompu le traitement pour cause d'effets indésirables graves chez 2,9 % des patients traités par le risédronate sodique (5 mg par jour) et chez 5,3 % des patients sous placebo. La survenue d'événements indésirables ne semble pas liée à l'âge, au sexe ou à la race du patient.

Dans le tableau 2, on dresse la liste des événements indésirables considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement chez  $\geq 1$  % des patients traités par le risédronate sodique à raison de 5 mg par jour lors des essais de phase III sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes.

<b>Tableau 2</b> <b>Événements indésirables liés au médicament*, signalés chez <math>\geq 1</math> % des patients traités par le risédronate sodique à 5 mg par jour lors des essais de phase III sur l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes</b>		
Événement indésirable	Risédronate sodique à 5 mg N = 174 (%)	Placebo (témoin) N= 170 (%)
<b>Ensemble de l'organisme</b>		
Douleurs abdominales	4,0	4,7
Céphalées	1,1	1,2
<b>Appareil digestif</b>		
Dyspepsie	5,7	2,9
Nausées	5,7	5,3
Constipation	2,9	3,5
Diarrhée	2,9	3,5
Sécheresse de la bouche	1,1	0,6
Duodénite	1,1	0,0
Œsophagite	1,1	0,0
Flatulences	1,1	1,8
Troubles gastro-intestinaux	1,1	0,0
<b>Système nerveux</b>		
Étourdissements	1,1	1,2
<b>Peau et annexes</b>		
Éruption cutanée	1,1	2,4
Problèmes de peau	1,1	0,0

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

**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 le risédronate sodique. On a encouragé les chercheurs à procéder à une endoscopie chez tout patient se plaignant de symptômes gastro-intestinaux d'intensité modérée à élevée tout en maintenant l'insu. Ces endoscopies ont été effectuées chez un nombre égal de patients provenant des groupes traités et des groupes placebo (risédronate sodique : 75; placebo : 75).

Le pourcentage de sujets qui, selon l'endoscopie, présentaient une muqueuse normale de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum était semblable pour le traitement actif et le placebo

(risédronate sodique : 21 %; placebo : 20 %). En règle générale, les résultats endoscopiques positifs étaient eux aussi comparables parmi les différents groupes. On a signalé un nombre plus élevé de duodénites légères chez les patients traités par le risédronate sodique. Toutefois, les ulcères du duodénum ont été plus nombreux chez ceux ayant reçu un placebo. Les résultats importants d'un point de vue clinique (perforations, ulcères ou saignement) dans cette population aux prises avec des symptômes ont été semblables parmi les différents groupes (risédronate sodique : 39 %; placebo : 51 %).

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

Lors d'un essai d'une durée de 1 an sur le traitement de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées comparant le risédronate sodique à 75 mg 2 jours consécutifs par mois et le risédronate sodique à 150 mg 1 fois par mois, respectivement, 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 %).

**Maladie osseuse de Paget :** Le risédronate sodique a été étudié chez plus de 390 patients atteints de la maladie osseuse de Paget. Les effets indésirables signalés étaient habituellement d'intensité légère ou modérée et n'ont pas, en règle générale, nécessité l'arrêt du traitement. La survenue d'effets indésirables ne semble pas liée à l'âge, au sexe ni à la race des patients.

Dans une étude clinique de phase III, le profil des événements indésirables associés au risédronate sodique et aux comprimés d'etidronate disodique s'est révélé comparable : 6,6 % (4/61) des patients ayant reçu du risédronate sodique à raison de 30 mg par jour pendant 2 mois ont abandonné le traitement à cause d'effets indésirables, comparativement à 8,2 % (5/61) des sujets traités par l'etidronate disodique à raison de 400 mg par jour pendant 6 mois.

Le tableau 3 dresse une liste des événements indésirables possiblement ou probablement liés à la prise du médicament, signalés chez  $\geq 1$  % des patients traités par le risédronate sodique à 30 mg (1 fois par jour) lors de l'essai de phase III sur la maladie osseuse de Paget.

<b>Tableau 3</b> <b>Événements indésirables liés au médicament*, signalés chez ≥ 1 % des patients traités par le risédronate sodique à 30 mg par jour lors des essais de phase III sur la maladie osseuse de Paget</b>		
Événement indésirable	Risédrone sodique 30 mg/jour x 2 mois N = 61 (%)	Étidronate disodique 400 mg/jour x 6 mois N= 61 (%)
<b>Ensemble de l'organisme</b>		
Douleurs abdominales	6,6	3,3
Céphalées	4,9	6,6
Infections	3,3	6,6
Syndrome grippal	1,6	0,0
Raideur de la nuque	1,6	1,6
Néoplasme	1,6	0,0
Douleurs	1,6	8,2
Douleurs thoraciques	1,6	0,0
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	13,1	9,8
Nausées	8,2	4,9
Constipation	3,3	1,6
Flatulences	3,3	4,9
Colite	1,6	0,0
<b>Métabolisme et nutrition</b>		
Œdème périphérique	1,6	0,0
Hypocalcémie	1,6	0,0
Perte de poids	1,6	0,0
<b>Appareil locomoteur</b>		
Arthralgie	9,8	8,2
Crampes dans les jambes	1,6	0,0
Myasthénie	1,6	0,0
Douleurs osseuses	1,6	0,0
<b>Système nerveux</b>		
Étourdissements	1,6	0,0
<b>Appareil respiratoire</b>		
Apnée	1,6	0,0
Bronchite	1,6	0,0
Sinusite	1,6	0,0
<b>Peau</b>		
Éruption cutanée	1,6	0,0
<b>Organes des sens</b>		
Amblyopie	1,6	0,0
Lésion de la cornée	1,6	0,0
Sécheresse oculaire	1,6	0,0
Douleurs aux oreilles	1,6	1,6
Acouphènes	1,6	0,0
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Nycturie	1,6	0,0

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

Les patients qui présentaient des antécédents d'affection ou d'anomalie des voies digestives supérieures n'ont pas été exclus de l'étude comparative de phase III dans lequel on a comparé le risédronate sodique à l'étidronate disodique. De même, les patients qui prenaient des AINS ou de l'AAS y ont été admis. Dans le groupe risédronate sodique (30 mg par jour), la proportion de patients ayant présenté des effets indésirables d'intensité légère ou modérée touchant les voies digestives supérieures a été comparable à celle du groupe d'étidronate disodique et on n'a observé d'effets indésirables graves touchant les voies digestives supérieures dans aucun de ces groupes.

### **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 (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 :** Fractures 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 de risédronate sodique n'a été effectuée. Les études expérimentales chez l'animal ont démontré que le risédronate sodique 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 sodique aux protéines plasmatiques chez l'humain est faible (24 %), de sorte que le potentiel d'interaction avec d'autres médicaments qui se lient aux protéines est minime. Dans une autre étude chez l'animal, on n'a noté aucun signe d'induction enzymatique

hépatique microsomale. En somme, le risédronate sodique ne subit aucun métabolisme général, n'induit pas les enzymes du cytochrome P<sub>450</sub> et affiche un faible taux de liaison protéique.

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

### **Interactions médicament-médicament**

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

Les médicaments 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.-à-d. celles qui sont établies comme étant contre-indiquées).

<b>Tableau 4</b>			
<b>Interactions médicamenteuses avérées ou prévisibles avec le risédronate sodique</b>			
	<b>Référence</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Antiacides et suppléments de calcium contenant des cations polyvalents (comme le calcium, le magnésium, l'aluminium et le fer)	EC/T	Interférence avec l'absorption du risédronate sodique.	Ces médicaments doivent donc être administrés à un autre moment de la journée que le risédronate sodique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
Hormonothérapie substitutive (HTS)	EC	Pas d'effet clinique significatif pour le risédronate sodique.	Si approprié, le risédronate sodique peut être utilisé en même temps qu'une HTS (voir ESSAIS CLINIQUES, Étude 11).
Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> (anti-H <sub>2</sub> ) et inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	EC	Parmi les utilisateurs d'anti-H <sub>2</sub> et d'IPP, l'incidence des événements indésirables des voies digestives supérieures a été comparable entre les patients traités par le risédronate sodique et ceux qui ont reçu un placebo.	Au sein du groupe de plus de 5 700 patients ayant pris part aux études de phase III sur l'emploi de risédronate sodique à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 21 % utilisaient des anti-H <sub>2</sub> ou des IPP.
		L'incidence des effets indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable chez les utilisateurs d'anti-H <sub>2</sub> et d'IPP, que leur traitement ait été hebdomadaire ou quotidien.	Par ailleurs, dans l'essai de 1 an au cours duquel on a comparé les posologies hebdomadaire et quotidienne de risédronate sodique chez des femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose, au moins 9 % des participantes faisaient usage d'anti-H <sub>2</sub> ou d'IPP, et ce, tant dans le groupe recevant 35 mg, 1 fois par semaine, que dans le groupe recevant 5 mg par jour.
Inhibiteurs de l'angiogenèse	T	Ostéonécrose de la mâchoire	L'administration concomitante de risédronate sodique de d'inhibiteurs d'angiogenèse peut accroître le risque de présenter une ostéonécrose de la mâchoire. On doit faire preuve de prudence. Les



<b>Tableau 4</b>			
<b>Interactions médicamenteuses avérées ou prévisibles avec le risédronate sodique</b>			
	<b>Référence</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
			patients qui prennent des inhibiteurs d'angiogenèse doivent subir un examen dentaire avant d'entamer le traitement par AURO-RISEDRONATE (voir 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 de risédronate sodique à raison de 5 mg par jour dans le traitement de l'ostéoporose, 31 % ont dit faire usage d'AAS et 48 % ont dit prendre des AINS. Parmi ces utilisateurs d'AAS ou d'AINS, l'incidence d'événements indésirables touchant les voies digestives supérieures s'est révélée comparable entre les patients traités par le risédronate sodique et ceux qui ont reçu un placebo.

Dans l'étude de 1 an au cours de laquelle on a comparé l'administration de risédronate sodique à 35 mg 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 le risédronate sodique 1 fois par semaine et 1 fois par jour.

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

- AURO-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 AURO-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 AURO-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 AURO-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, ils doivent être administrés à un autre moment de la journée qu'AURO-RISEDRONATE.
- La durée optimale du traitement de l'ostéoporose par des bisphosphonates n'a pas été établie. La nécessité d'un traitement continu doit être réévaluée périodiquement chez chaque patient en fonction des bienfaits et des risques potentiels d'AURO-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 de une dose quotidienne (5 mg), une dose hebdomadaire (35 mg, 1 fois par semaine), ou une dose mensuelle (1 comprimé de 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 de une dose quotidienne (5 mg) ou une dose hebdomadaire (35 mg 1 fois par semaine), par voie orale.

**Traitement de l'ostéoporose chez les hommes, dans le but d'augmenter la densité minérale osseuse :** La posologie recommandée est de un comprimé 35 mg, 1 fois par semaine, par voie

orale.

**Traitement et prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes :** La posologie recommandée est de 5 mg par jour, par voie orale.

**Traitement de la maladie osseuse de Paget :** La posologie recommandée est de 30 mg par jour, par voie orale, pendant 2 mois. Un second traitement peut être envisagé (après une période d'observation d'au moins 2 mois à la suite du traitement) si une rechute s'est produite, ou si le premier traitement n'est pas parvenu à normaliser le taux sérique de phosphatases alcalines. Dans le cas d'une réadministration, la dose et la durée du traitement sont identiques à celles du traitement initial. On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration de plus de 2 traitements.

**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 de 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 quotidienne :** Les patients doivent être informés que s'ils oublient une dose à 5 mg ou à 30 mg, ils devraient prendre 1 comprimé AURO-RISEDRONATE comme ils le feraient normalement à la dose suivante. Les patients ne doivent pas doubler la dose suivante ou prendre 2 comprimés le même jour.

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

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

Si une dose de 150 mg d'AURO-RISEDRONATE est oubliée et que la prochaine prise mensuelle est prévue moins de 7 jours plus tard, les patients devraient attendre la date prévue de la prochaine prise mensuelle, puis continuer de prendre AURO-RISEDRONATE à 150 mg. Les patients ne devraient pas prendre plus de 150 mg d'AURO-RISEDRONATE 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 traiter un surdosage présumé, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

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

### Pharmacodynamique

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

Chez l'humain en bonne santé, la formation et la résorption osseuses sont étroitement liées; le vieil os est résorbé et remplacé par de l'os nouvellement formé. Dans le cas de l'ostéoporose postménopausique, la résorption osseuse l'emporte sur l'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 ménopausées s'est traduite, à des doses quotidiennes de 2,5 mg seulement, par des diminutions liées à la dose des marqueurs biochimiques du renouvellement osseux, y compris les marqueurs urinaires de la résorption osseuse et les marqueurs sériques de l'ostéoformation. 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 jusqu'à 3 ans.

Ces données démontrent qu'une dose quotidienne de 5 mg de risédronate sodique administrée à des femmes ménopausées amène une réduction rapide de la résorption osseuse sans suppression exagérée de l'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 du risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées, on a observé des baisses régulières du taux des marqueurs de la résorption osseuse (50-60 %) et de l'ostéoformation (30-40 %) après 12 mois.

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

Lors des 2 essais de 1 an sur le traitement de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées ayant permis de comparer l'administration de risédronate sodique à 35 mg 1 fois par semaine 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 (2,5mg : de 0,7 à 0,9 %; 5mg : de 1,5 à 2 %).Lors

de 2 essais de 1 an sur l'administration hebdomadaire et mensuelle de risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez des femmes ménopausées comparant le risédronate sodique à 35 mg 1 fois par semaine et le risédronate sodique à 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.

**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'ostéof ormation) 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.

**Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes :** L'exposition prolongée aux glucocorticoïdes ( $\geq 7,5$  mg par jour de prednisone ou l'équivalent) provoque une perte osseuse rapide en diminuant l'ostéof ormation et en augmentant la résorption osseuse. C'est au cours des 6 premiers mois du traitement que la perte osseuse est la plus rapide, mais celle-ci persiste, quoiqu'elle soit ralentie, tant que sont administrés les glucocorticoïdes.

L'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes se caractérise par une faible masse osseuse qui entraîne un risque accru de fracture (surtout au niveau des vertèbres, de la hanche et des côtes). Elle frappe tant les hommes que les femmes; environ 50 % des personnes recevant un traitement au long cours par des glucocorticoïdes subiront des fractures. Le risque relatif de fracture de la hanche chez les patients recevant plus de 7,5 mg par jour de prednisone est plus que doublé (RR = 2,27); quant au risque relatif de fracture vertébrale, il est multiplié par 5 (RR = 5,18).

Le traitement par le risédronate sodique diminue la résorption osseuse sans inhiber directement l'ostéof ormation. Au cours d'essais cliniques de 1 an sur le traitement et la prévention de l'ostéoporose induite par les glucocorticoïdes, une dose quotidienne de risédronate sodique à 5 mg a amené des réductions rapides et statistiquement significatives des marqueurs biochimiques du renouvellement osseux, baisses comparables aux diminutions observées dans l'ostéoporose postménopausique. L'excrétion urinaire du N-télopeptide du collagène sous forme liée (un marqueur de la résorption osseuse) et la phosphatase alcaline sérique spécifique du tissu osseux (un marqueur de l'ostéof ormation) ont été réduites de 50 à 55 %, et de 25 à 30 %, respectivement, au cours des 3 à 6 mois ayant suivi l'instauration du traitement. La régression a été manifeste dans un délai de 14 jours, et la réduction des marqueurs du renouvellement osseux s'est maintenue tout le long du traitement par le risédronate sodique.

Le risédronate sodique administré à raison de 5 mg par jour exerce un effet favorable sur la densité minérale osseuse et réduit le risque de fracture vertébrale d'environ 70 % par rapport à un placebo, ce qui va de pair avec la variation des marqueurs biochimiques du renouvellement

osseux (voir ESSAIS CLINIQUES, Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes).

**Maladie osseuse de Paget :** La maladie osseuse de Paget est une ostéopathie chronique focale caractérisée par un remodelage osseux grandement accéléré et anarchique. À une résorption ostéoclastique excessive succède une néoformation osseuse ostéoblastique qui entraîne le remplacement d'une architecture osseuse normale par une structure osseuse désorganisée, hypertrophiée et affaiblie.

Les manifestations cliniques de la maladie osseuse de Paget varient, allant de l'absence de symptômes à une lourde morbidité imputable aux douleurs osseuses, aux déformations osseuses, aux fractures pathologiques et aux complications d'ordre neurologique ou autre. Pour évaluer objectivement la gravité de l'atteinte et la réponse au traitement, on a le plus souvent recours au dosage des phosphatases alcalines sériques, marqueurs biochimiques de l'activité de la maladie.

Le risédronate sodique est un bisphosphonate dont l'effet principal est d'inhiber la résorption osseuse. Cette action est liée à l'effet inhibiteur de la substance sur les ostéoclastes. Au cours de l'essai clinique de phase III, le risédronate sodique, administré à raison de 30 mg par jour pendant 2 mois, a donné lieu à des réductions significatives (81-88 %;  $p < 0,001$ ) du taux sérique excédentaire de phosphatases alcalines, ainsi qu'à des réductions significatives du taux sérique des phosphatases alcalines osseuses spécifiques (Ostase, 67-70 %) et du taux urinaire de désoxypyridinoline/créatinine (47-51 %). Les baisses étaient manifestes à peine 1 mois après le début du traitement et se sont graduellement accentuées (après le traitement de 2 mois), comme ont permis de le constater les mesures réalisées mensuellement pendant 6 mois. On a observé des diminutions cliniquement significatives du taux de phosphatases alcalines sériques à partir du premier mois, et celles-ci se sont maintenues pendant 12 mois.

Des baisses asymptomatiques et peu marquées des taux sériques de calcium et de phosphore ont été enregistrées chez certains patients. Ces diminutions du taux de calcium sont associées à des élévations des taux sériques de PTH intacte et de 1,25-dihydroxycholecalciférol, d'où une augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium. La régression des marqueurs de la résorption osseuse (comme le taux urinaire de désoxypyridinoline/créatinine ou d'hydroxyproline/créatinine) précède habituellement celle des marqueurs de l'ostéoformation (comme les phosphatases alcalines sériques). Cette différence témoigne du principal effet de risédronate sodique, soit l'inhibition de la résorption osseuse.

Le taux des marqueurs du renouvellement osseux continue de diminuer après l'interruption du traitement par le risédronate sodique. Ainsi, on doit suivre les patients pendant au moins 2 mois après la période de traitement de 2 mois de façon à évaluer le plein effet du médicament.

## Pharmacocinétique

	$C_{max}$ (ng/ml)	$t_{max}$ (h)	$t_{1/2,Z}$ (h)	$ASC_{0,\infty}$ (ng·h/ml)	Clairance (l/h/kg)	$V_z$ (l/kg)
Comprimé à 5 mg; dose unique	0,85	0,93 <sup>a</sup>	206,1	3,45	19,94	5 542
Comprimé à 30 mg; dose unique	4,2	0,87 <sup>a</sup>	226,1	17,1	23,60	7 542
Comprimé à 35 mg; dose multiple <sup>b</sup> , état d'équilibre	10,6	0,49	nd	53,3	12,9	nd
Comprimé à 150 mg; dose unique	74.8 <sup>c</sup>	0.66 <sup>c</sup>	349.6 <sup>c</sup>	332.4 <sup>c</sup>	6.94 <sup>c</sup>	3118 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>: moyenne arithmétique; <sup>b</sup>: administré de manière hebdomadaire; <sup>c</sup> : moyenne géométrique.  $t_{1/2, z}$  : est la demi-vie de la phase exponentielle terminale;  $V_z$  est le volume final de distribution non corrigé pour la biodisponibilité; nd : non déterminé.

**Absorption :** À la suite de l'administration d'une dose orale, l'absorption, qui intéresse l'ensemble des voies digestives supérieures, est relativement rapide ( $t_{max} \sim 1$  heure). L'absorption n'est pas liée à la dose jusqu'à concurrence de 75 mg 2 jours consécutifs par mois; l'exposition systémique augmente de manière non proportionnelle à 150 mg (environ 2 fois supérieure à l'augmentation proportionnelle escomptée d'après la dose). Un état d'équilibre sérique est observé dans un délai de 57 jours d'administration quotidienne. La biodisponibilité orale moyenne du comprimé 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 déjeuner, l'étendue de l'absorption est réduite de 55 % comparativement à l'administration à jeun (c.-à-d. aucun aliment ni boisson 10 heures avant l'administration ou 4 heures après celle-ci). L'administration 1 heure avant le déjeuner réduit l'étendue de l'absorption de 30 % comparativement à l'administration à jeun. L'administration 30 minutes avant le déjeuner ou 2 heures après un repas donne des résultats semblables quant à l'étendue de l'absorption.

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

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

**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 < 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 de 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**

5 mg, 30 mg et 35 mg :

Conserver à une température ambiante entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée des enfants.

150 mg :

Conserver à une température ambiante (15 °C et 30 °C). Garder hors de la portée des enfants.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

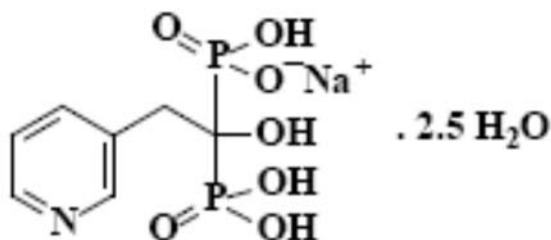
Forme posologique	Comprimés			
	5 mg	30 mg	35 mg	150 mg
<b>Description</b>	Comprimés pelliculés de couleur jaune, circulaires et biconvexes, aux rebords biseautés, ils portent l'inscription gravée 'X' d'un côté et '61' de l'autre.	Comprimés pelliculés de couleur blanche à blanc cassé, circulaires et biconvexes, aux rebords biseautés, ils portent l'inscription gravée 'L' d'un côté et '30' de l'autre.	Comprimés pelliculés de couleur orange pâle, circulaires et biconvexes, aux rebords biseautés, ils portent l'inscription gravée 'F27' d'un côté et rien de l'autre.	Comprimés pelliculés de couleur bleue et de forme ovale, ils portent l'inscription gravée 'C' d'un côté et '08' de l'autre.
<b>Composition</b>	Risédrone sodique hémipentahydraté	Risédrone sodique hémipentahydraté	Risédrone sodique hémipentahydraté	Risédrone sodique hémipentahydraté
<b>Ingrédients non médicinaux</b>	Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, crospovidone XL, hydroxypropyl cellulose, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol, hydroxypropyl cellulose, oxyde ferrique jaune et silice colloïdale.	Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, crospovidone XL, hydroxypropyl cellulose, stéarate de magnésium, hypromellose, hydroxypropyl cellulose, macrogol et dioxyde de titane.	Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, crospovidone XL, hydroxypropyl cellulose, stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, macrogol, hydroxypropyl cellulose, silice colloïdale, oxyde ferrique jaune et rouge.	Cellulose microcristalline (Avicel PH 101 & 102), crospovidone et stéarate de magnésium, hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, hydroxypropyl cellulose, AD&C bleu n° 2 (carmin d'indigo sur substrat d'aluminium) et dioxyde de silicium colloïdal
<b>Conditionnement</b>	Plaquettes alvéolées de 28 (2 x 14) comprimés.	Plaquettes alvéolées de 28 (2 x 14) comprimés.	Plaquettes alvéolées de 28 (7 x 4) et 4 (1 x 4) comprimés.	Plaquettes alvéolées de 1 (1 x 1) comprimés.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

- Nom propre :** Risédronate sodique sous forme hémi-pentahydratée
- Nom chimique :** acide phosphonique, sel monosodique [1-hydroxy-2-(3-pyridinyl)éthylidène]bis  
(Ou)  
acide phosphonique, sel monosodique [2-(3-Pyridinyl)-1-hydroxyethane-1, 1-]Bisphosphonate .  
(Ou)  
acide phosphonique, sel monosodique 1-Hydroxy-2-(3-pyridyl)ethane-1, 1-]diphosphonique
- Formule moléculaire :**  $C_7H_{10}NO_7P_2Na \cdot 2.5H_2O$
- Formule développée :**



- Masse moléculaire :** 350,13 g/mole.
- Solubilité :** Le risédronate sodique est soluble dans l'eau, insoluble dans les solvants organiques communs (tels que méthanol, chlorure de méthylène).
- Description :** Le risédronate sodique est une fine poudre de couleur blanche à blanc cassé.

## ESSAIS CLINIQUES

### Données de biodisponibilité comparative

#### Étude No : 318-11

Une étude croisée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée à double insu auprès de 59 adultes de sexe masculin en bonne santé. Une dose de 1x35 mg a été administrée à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés AURO-RISEDRONATE à 35 mg d'Auro Pharma Inc., Canada, à celle des comprimés ACTONEL<sup>MD</sup> (risédronate sodique) à 35 mg de Procter & Gamble Pharmaceuticals Canada Inc., Canada.

### RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARÉE

Risédronate (1 x 35 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)#	Intervalle de confiance à 90 % #
ASC <sub>0-t</sub> (h.ng/mL)	73,11 86,164 (56,16)	72,21 84,202 (58,18)	101,25	90,73-112,98
ASC <sub>I</sub> (h.ng/mL)	77,44 91,865 (57,05)	76,69 89,877 (58,57)	100,97	90,48-112,68
C <sub>max</sub> (ng/mL)	23,67 27,304 (56,48)	21,70 25,661 (60,62)	109,05	94,41-125,96
T <sub>max</sub> § (h)	1,000 (0,333-3,000)	1,000 (0,333-3,500)		
T <sub>1/2</sub> § (h)	15,343 (83,83)	14,925 (85,55)		

\*Comprimés AURO-RISEDRONATE à 35 mg fabriqués par Aurobindo Pharma Ltd, Inde, pour Auro Pharma Inc., Canada

† Comprimés ACTONEL<sup>MD</sup> à 35 mg de Procter & Gamble Pharmaceuticals Canada Inc., Canada, achetés au Canada.

§ Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§ Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

# Selon les estimés calculés par la méthode des moindres carrés.

## Étude No : 103-14

Une étude croisée, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, a été menée à double insu auprès de 48 adultes de sexe masculin, en bonne santé et à jeun, dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés AURO-RISEDRONATE à 150 mg (À l'étude) d'Auro Pharma Inc., Canada, à celle des comprimés ACTONEL<sup>MD</sup> (risédronate sodique) à 150 mg USP (Référence) de Warner Chilcott Canada Co., Canada. Un résumé des paramètres pharmacocinétiques mesurés sur 44 volontaires participant à l'étude de biodisponibilité comparée est présenté dans le tableau suivant :

### RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARÉE

Risédronate (1 x 150 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)#	Intervalle de confiance à 90 % #
ASC <sub>0-t</sub> (h.ng/mL)	443,2 484,0 (45,6)	447,3 508,6 (50,0)	99,1	88,4-111,1
ASC <sub>I</sub> (h.ng/mL)	488,9 530,9 (44,5)	493,3 560,5 (49,8)	99,1	88,8-110,6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	95,5 104,5 (43,7)	99,6 113,3 (50,9)	95,9	84,4-109,0
T <sub>max</sub> § (h)	1,1 (0,3-3,0)	1,3 (0,7-3,0)		
T <sub>1/2</sub> § (h)	35,9 (27,8)	35,6 (24,2)		

\*Comprimés AURO-RISEDRONATE (risédronate sodique) à 150 mg fabriqués par Auro Pharma Inc.

† Comprimés ACTONEL<sup>®</sup> (risédronate sodique) à 150 mg de Warner Chilcott Canada Co., Canada; achetés au Canada.

§Représenté sous forme de médiane (étendue) seulement.

§Représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

## Traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées

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

Tableau 6 Résumé des aspects démographiques des patientes pour les essais cliniques sur le risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées						
N° d'étude	Méthodologie de l'essai <sup>a</sup>	Posologie	Durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Tranche d'âge (âge moyen)	Supplément quotidien**
						Vitamine D
1 VERT-MN	R, CP, DI, MC, GP	2,5 mg/jour 5 mg/jour Placebo	2 ans 3 ans 3 ans	1 226	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	2 458	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	1 456	48-95 (67,9)	< 500 UI
6	R, CA, DI, MC, GP	5 mg/jour 150 mg/mois*	12 mois	1 292	50-88 (64,9)	500-500 to 1000 UI

a R : randomisation; CA : traitement de comparaison actif; CP : contrôle contre placebo; DI : double insu; MC : multicentrique; GP : groupe parallèle.  
\* Placebo les autres jours du traitement. † Comprimés gastrorésistants de 35 mg pris après et avant le déjeuner.  
\*\* Les sujets de ces études ont pris un supplément de 1 000 mg de calcium élémentaire par jour.

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

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

Lors des études 5 à 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 ayant des problèmes digestifs hauts ou des antécédents de tels problèmes, de même que celles qui prenaient de l'aspirine, des AINS ou des médicaments généralement utilisés contre les ulcères peptiques n'étaient pas spécifiquement exclues des études sur le risédronate sodique en administration quotidienne, hebdomadaire ou mensuelle contre l'ostéoporose.

## Résultats d'étude

### Résultats des études 1 et 2 :

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

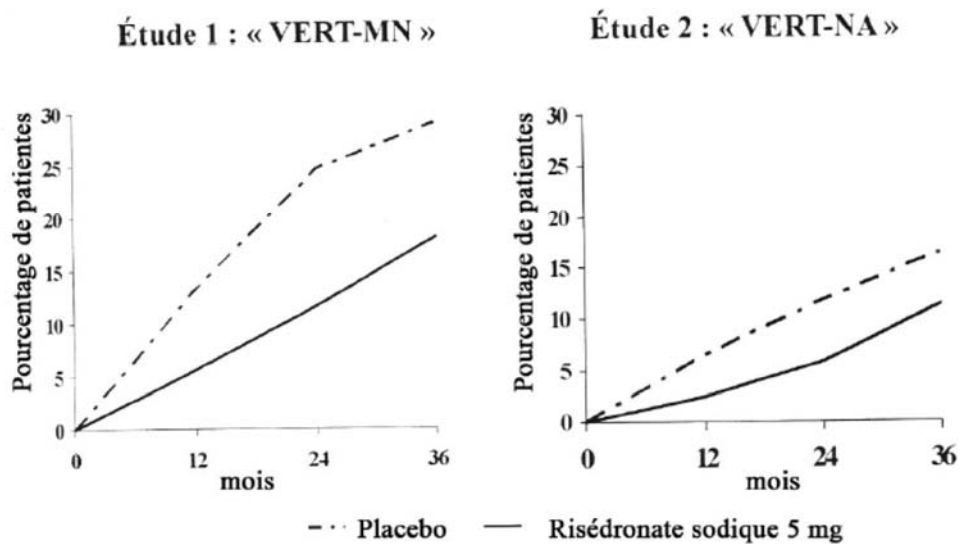
<b>Tableau 7</b>					
<b>Effet du risédronate sodique sur les fractures, la taille et la densité minérale osseuse dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées</b>					
Critères d'évaluation	Risédronate sodique à 5 mg	Placebo	Différence moyenne par rapport au placebo	Réduction du risque relatif %	<i>p</i>
<b>Étude 1 : VERT-MN</b>					
Incidence cumulative de nouvelle fracture vertébrale sur 3 ans (% de patientes)	18,1	29,0		49	< 0,001
Variation annuelle médiane de la taille <sup>a</sup> (mm/an)	-1,33	-2,4			0,003
Augmentation moyenne de la DMO (%)					
6 mois					
36 mois					
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

Tableau 7					
Effet du risédronate sodique sur les fractures, la taille et la densité minérale osseuse dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées					
Critères d'évaluation	Riséronate sodique à 5 mg	Placebo	Différence moyenne par rapport au placebo	Réduction du risque relatif %	<i>p</i>
Variation annuelle médiane de la taille <sup>a</sup> (mm/an)	-0,67	-1,14			0,001
Augmentation moyenne de la DMO (%)			2,2		
6 mois Colonne lombaire	2,7	0,4	4,3		< 0,001
36 mois Colonne lombaire	5,4	1,1	2,8		< 0,001
Col fémoral	1,6	-1,2	3,9		< 0,001
Trochanter	3,3	-0,7	1,6		< 0,001
36 mois Diaphyse du radius	0,2	-1,4			< 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

a Mesurée avec un stadiomètre.

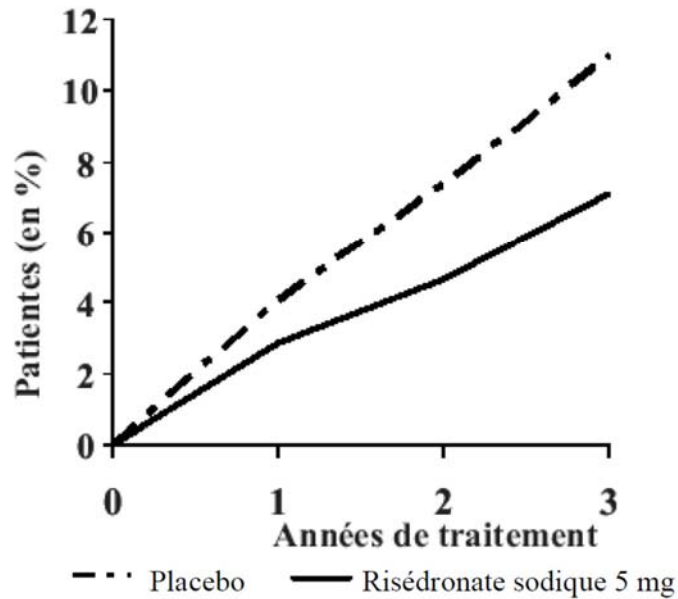
b Fractures non vertébrales liées à l'ostéoporose (hanche, poignet, humérus, clavicule, bassin et jambe).

**Figure 1**  
Fréquence cumulative de nouvelle fracture vertébrale chez les femmes ménopausées atteintes d'ostéoporose





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



Le traitement par le risédronate sodique 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 :**

<b>Tableau 8</b>				
<b>Effet de risédronate sodique sur la densité minérale osseuse dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées</b>				
Critères d'évaluation		Risédrionate sodique à 5 mg par jour Augmentation moyenne de la DMO %	Placebo Augmentation moyenne de la DMO %	Différence moyenne par rapport au placebo %
<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 :

<b>Tableau 9</b> <b>Comparaison entre les administrations hebdomadaire et quotidienne de risédronate sodique dans le traitement de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées</b> <b>Analyse du principal paramètre d'efficacité chez les patientes s'étant rendues au terme de l'essai</b>		
Critères d'évaluation	Riséronate sodique à 5 mg par jour Augmentation moyenne de la DMO % (IC à 95 %)	Riséronate sodique à 35 mg 1 fois par semaine Augmentation moyenne de la DMO % (IC à 95 %)
	n= 391	n=387
12 mois Colonne lombaire	4,0 (3,7; 4,3)	3,9 (3,6; 4,3)

Les résultats de l'analyse en intention de traiter selon la méthode de report de la dernière observation concordent avec ceux de l'analyse du principal paramètre d'efficacité réalisée chez 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 9). 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 :

Paramètres	Riséronate sodique à 5 mg par jour Augmentation moyenne de la DMO (%) (Intervalle de confiance à 95 %)	Riséronate sodique à 150 mg Une fois par mois Augmentation moyenne de la DMO (%) (Intervalle de confiance à 95 %)
	n = 561	n = 578
12 mois (selon la DORP *) Colonne lombaire	3,4 (3,0; 3,8)	3,5 (3,1; 3,9)

\* DORP : dernière observation reportée prospectivement

Au cours de la première année d'une étude multicentrique de 2 ans à double insu auprès de femmes postménopausiques atteintes d'ostéoporose, les comprimés de risédronate sodique à 150 mg, administrés une fois par mois, ne se sont pas révélés être inférieurs aux comprimés de risédronate sodique à 5 mg, administrés quotidiennement. Statistiquement parlant, les comprimés de risédronate sodique à 150 mg, administrés une fois par mois, ne se sont pas montrés inférieurs au régime quotidien de comprimés de risédronate sodique à 5 mg pour ce qui est du changement en pourcentage des variables d'efficacité primaire entre les valeurs initiales et les valeurs après 1 an de la densité minérale osseuse (DMO) de la colonne lombaire. Les deux groupes traités ont présenté des augmentations de la DMO de la colonne lombaire, du fémur proximal (total), du col du fémur et du trochanter. Les incidences de fractures vertébrales et non-vertébrales, signalées en guise d'effets indésirables, étaient semblables dans les deux groupes de traitement. L'innocuité et l'efficacité des comprimés de risédronate sodique à 150 mg, une fois par mois, sont semblables à celles des comprimés de risédronate sodique à 5 mg, une fois par jour, pour le traitement postménopausique de l'ostéoporose. Les comprimés de risédronate sodique à 150 mg, une fois par mois, font présentement l'objet d'une étude ayant pour but d'évaluer leur innocuité et leur efficacité lors de traitements de plus d'un an.

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

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

## Prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées

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

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

R : randomisation; CP : contrôle 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 :

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

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

Des augmentations de la DMO ont été observées dès le troisième mois ayant suivi l'instauration du traitement par le risédronate sodique. La prévention de la perte osseuse au niveau de la colonne vertébrale a été observée chez la grande majorité des femmes traitées par le risédronate sodique. Par contre, la plupart des femmes sous placebo ont subi une perte osseuse significative et progressive, en dépit de l'administration de suppléments de calcium à raison de 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 :

Critères d'évaluation		Riséronate sodique à 35 mg 1 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

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

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

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

## Résultats de l'étude 9 :

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

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

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

L'évaluation histomorphométrique de 93 échantillons de biopsies osseuses réalisées chez 61 femmes sous traitement œstrogénique qui ont reçu soit un placebo, soit 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 le risédronate sodique) a révélé des diminutions du renouvellement osseux chez les patientes qui prenaient le risédronate sodique, réductions qui reflétaient les changements des marqueurs du renouvellement osseux. L'examen histologique osseux a démontré que l'os des patientes traitées par l'association risédronate sodique-œstrogènes présentait une structure lamellaire et une minéralisation normales.

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

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

N° d'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie	Durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Tranche d'âge (âge moyen)	Supplément quotidien	
						Calcium élémentaire	Vitamine D
12	R, DI, CP, MC, GP	Risédronate sodique à 35 mg/semaine Placebo	2 ans	191 93	36-84 (60,8)	1 000 mg	400-500 UI

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

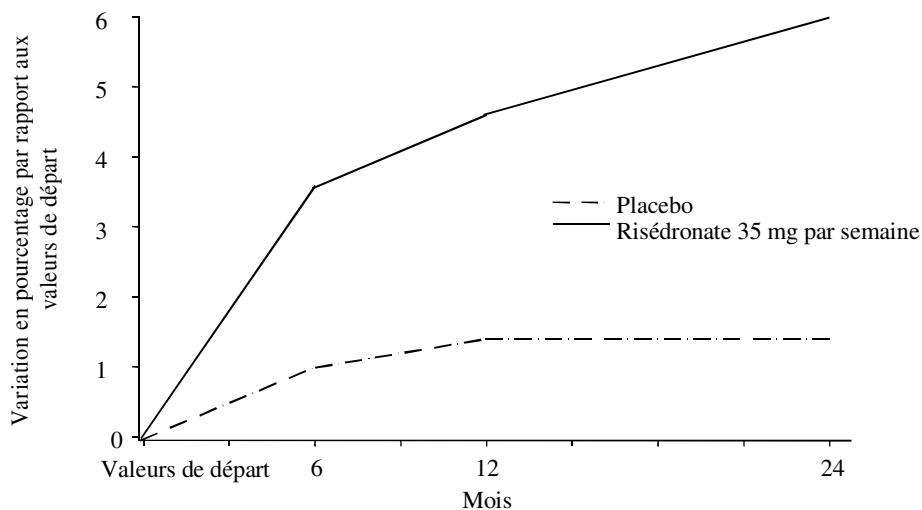
Au début de l'étude d'une durée de 2 ans sur l'ostéoporose chez l'homme, on n'a pas expressément empêché la participation des sujets atteints ou ayant été atteints d'un trouble du tractus gastro-intestinal supérieur ni de ceux prenant de l'AAS, des AINS ou des médicaments habituellement employés pour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

### Résultats de l'étude 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 le risédronate sodique. La variation en pourcentage de la DMO de la colonne lombaire par rapport à sa valeur de départ aux mois 6, 12 et 24 a mis en évidence une augmentation statistiquement significative de la variation moyenne en pourcentage dans le groupe de 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)



## Ostéoporose induite par les glucocorticoïdes

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

N° d'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie	Durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Tranche d'âge (âge moyen)	Sexe
13 Traitement GC récent	DI, CP	5 mg/jour Placebo	1 an	228	18-85 (59,5)	Hommes et femmes
14 Traitement GC à long terme	DI, CP	5 mg/jour Placebo	1 an	290	19-85 (58,4)	Hommes et femmes

GC : glucocorticoïde; DI : double insu; CP : contrôle contre placebo.

Dans l'étude 11, tous les patients avaient commencé à prendre des glucocorticoïdes (> 7,5 mg par jour de prednisone ou l'équivalent) au cours des 3 mois précédents en raison d'affections rhumatismales, cutanées et pulmonaires. La DMO moyenne de la colonne lombaire était normale au début de l'étude. Tous les participants à l'étude ont reçu un supplément de calcium de 500 mg par jour.

Dans l'étude 12, on entendait par « utilisation de glucocorticoïdes à long terme » l'utilisation des produits pendant plus de 6 mois dans le traitement d'affections rhumatismales, cutanées et pulmonaires. La DMO moyenne de la colonne lombaire était faible au départ (1,63 É.-T. sous la moyenne d'une population jeune et saine), et l'É.-T. se situait à plus de 2,5 sous la moyenne chez 28 % des sujets. Tous les participants à l'étude ont reçu un supplément de calcium de 1 000 mg par jour et un supplément de vitamine D de 400 UI par jour.

### Résultats des études 11 et 12 :

Critères d'évaluation	Risédronate sodique à 5 mg Variation moyenne de la DMO %	Placebo Variation moyenne de la DMO %	Moindres carrés Différence moyenne par rapport au placebo %
<b>Étude 11 : Traitement GC récent</b>			
	N = 58-60	N = 56-57	
Colonne lombaire	0,6	-2,8	3,8**
Col fémoral	0,8	-3,1	4,1**
Trochanter	1,4	-3,1	4,6**
<b>Étude 12 : Traitement GC à long terme</b>			
	N = 77-79	N = 66-67	
Colonne lombaire	2,9	0,4	2,7**
Col fémoral	1,8	-0,3	1,9*
Trochanter	2,4***	1,0	1,4*

GC : glucocorticoïde \*  $p \leq 0,01$  vs placebo; \*\*  $p \leq 0,001$  vs placebo; \*\*\*  $p \leq 0,05$  vs état initial.



Dès le troisième mois de traitement et tout au long du traitement, le groupe placebo a enregistré des pertes de DMO au niveau de la colonne lombaire, du col fémoral et du trochanter, tandis que la DMO s'est maintenue ou a augmenté dans le groupe recevant le risédronate sodique à 5 mg. On a relevé des écarts significatifs sur le plan statistique entre le groupe recevant le risédronate sodique à 5 mg et le groupe placebo en chaque point du squelette, et ce, lors de toutes les évaluations (3<sup>e</sup>, 6<sup>e</sup>, 9<sup>e</sup> et 12<sup>e</sup> mois). La poursuite du traitement a eu pour effet d'accentuer ces différences. En ces points du squelette, les résultats ont également été significatifs sur le plan statistique lorsque les sous-groupes d'hommes et de femmes ménopausées ont été analysés séparément.

Le risédronate sodique a démontré son efficacité et a prévenu la perte osseuse sans égard à la maladie sous-jacente, à l'âge, au sexe, à la dose de glucocorticoïde ni à la DMO de départ.

**Fractures vertébrales :** Les fractures vertébrales constituaient un critère d'évaluation de l'innocuité dans les 2 études avec groupe placebo.

Critères d'évaluation	Risédronate sodique à 5 mg par jour		Placebo	
	N	% de patients	N	% de patients
Étude 11 : traitement GC récent	53	6	52	17
Étude 12 : traitement GC à long terme	58	5	59	15
Études 11 et 12 combinées	111	5	111	16
vs placebo : * $p \leq 0,05$ .				

La baisse statistiquement significative de l'incidence des fractures vertébrales constatée dans l'analyse des résultats combinés de ces études correspond à une réduction du risque relatif de 70 %.

**Histologie et histomorphométrie :** L'évaluation histomorphométrique de 70 échantillons de biopsies osseuses réalisées chez 48 patients traités par des glucocorticoïdes et ayant reçu soit un placebo, soit le risédronate sodique à raison de 5 mg par jour pendant 1 an (y compris 22 paires de biopsies, dont 16 exécutées chez des patients traités par le risédronate sodique) a révélé que le risédronate sodique réduisait la résorption osseuse et entraînait une diminution légère à modérée du taux de renouvellement osseux. Le taux d'ostéoformation s'est maintenu ou accru, et on n'a relevé aucun signe de déficience au chapitre de la minéralisation. La structure de l'os compact (épaisseur et porosité corticales) s'est maintenue dans le groupe risédronate sodique; cependant, la porosité corticale s'est accentuée dans le groupe placebo. Ces résultats indiquent que l'os formé durant le traitement par le risédronate sodique est de qualité normale.

L'histologie des os a démontré que l'os formé pendant le traitement par le risédronate sodique présentait une structure lamellaire et une minéralisation normales, aucune anomalie de l'os ni de la moelle épinière n'ayant été observée.

## **Maladie osseuse de Paget**

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

<b>Tableau 20</b>					
<b>Résumé des aspects démographiques des patients pour les essais cliniques dans le traitement de la maladie osseuse de Paget</b>					
N° d'étude	Méthodologie de l'essai	Posologie et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Tranche d'âge (âge moyen)	Sexe
15	DI, TCA	Risédrionate sodique à 30 mg pendant 2 mois Étidronate disodique à 400 mg pendant 6 mois	123	34-85 (66,8)	Hommes et femmes
16	TCA	Risédrionate 10, 20 ou 30 mg pendant 28 jours	62	(67,7)	Hommes et femmes
17	EO	Risédrionate à 30 mg	162	(68,4)	Hommes et femmes
18	EO	Risédrionate à 30 mg	13	(68,2)	Hommes et femmes
19	EO	Risédrionate à 30 mg	20	(74,0)	Hommes et femmes
20	EO	Risédrionate à 30 mg	73	(69)	Hommes et femmes

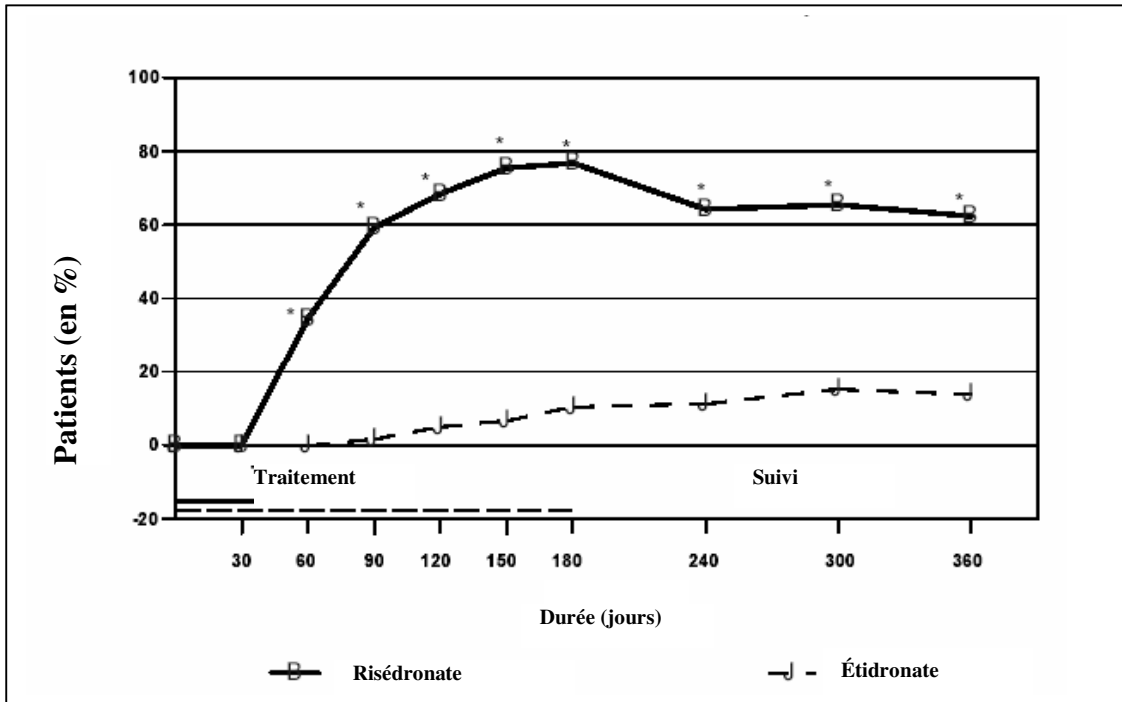
DI : double insu; TCA : traitement de comparaison actif; EO : essai ouvert.

Dans l'étude 13, l'essai a été mené chez des patients atteints de la maladie osseuse de Paget à un stade modéré ou grave (c.-à-d. un taux sérique de phosphatases alcalines au moins 2 fois plus élevé que la limite supérieure de la normale). L'efficacité d'une dose quotidienne de 30 mg de risédronate sodique a été démontrée dans 6 études cliniques ayant regroupé plus de 390 sujets des 2 sexes.

#### **Résultats de l'étude 13 :**

On peut voir à la figure 4 ci-dessous qu'au 180<sup>e</sup> jour, le taux sérique de phosphatases alcalines était revenu à la normale chez 77 % (43/56) des patients traités par le risédronate sodique, comparativement à 10,5 % des patients traités par l'étidronate disodique ( $p < 0,001$ ). Chez 33 de ces 43 patients (77 %), la rémission (c.-à-d. le retour à la normale du taux sérique de phosphatases alcalines) attribuable à l'administration de risédronate sodique s'est maintenue pendant au moins 300 jours d'observation post-thérapeutique.

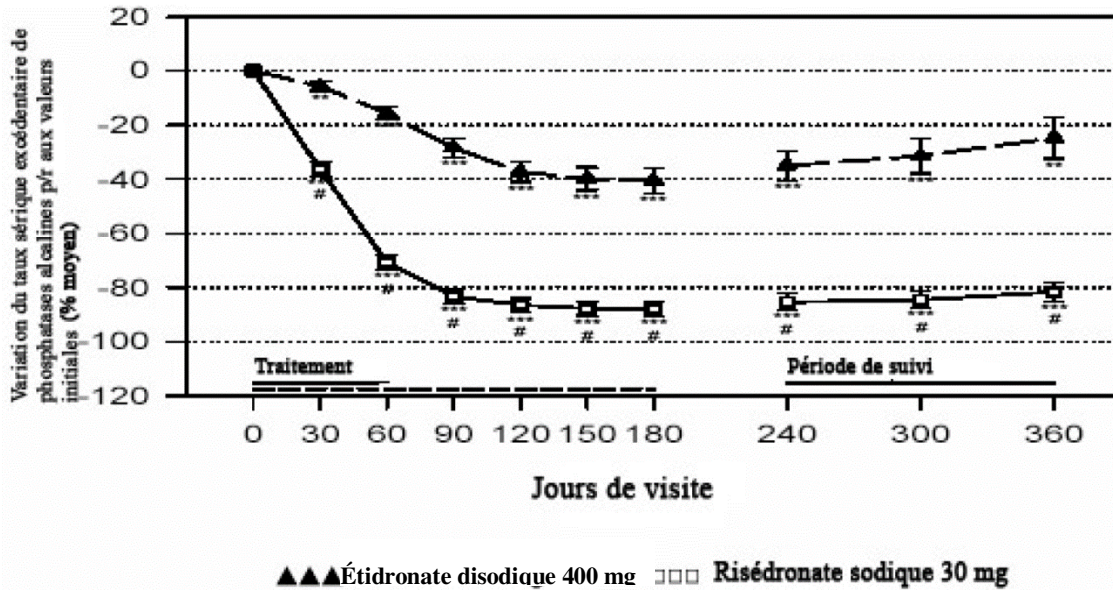
**Figure 4**  
**Pourcentage de patients ayant vu leur taux sérique de phosphatases alcalines revenir à la normale en fonction du temps**



Valeur  $p < 0,001$ .

Au cours des 180 premiers jours de l'essai avec traitement de comparaison actif, 85 % (51/60) des patients du groupe risédronate sodique ont vu leur taux sérique excédentaire de phosphatases alcalines (différence entre le taux mesuré et le point médian de la plage normale) régresser de 75 % et plus par rapport à la valeur de départ après un traitement de 2 mois, par rapport à 20 % (12/60) dans le groupe étidronate disodique après un traitement de 6 mois ( $p < 0,001$ ). La variation du taux sérique excédentaire de phosphatases alcalines en fonction du temps (voir la figure 5 ci-dessous) révèle que l'effet du risédronate sodique est significatif après 30 jours seulement d'administration; à ce stade, on obtient une réduction de 36 % du taux sérique excédentaire de phosphatases alcalines, comparativement à 6 % seulement chez les sujets du groupe d'étidronate disodique après la même période ( $p < 0,001$ ).

**Figure 5**  
**Pourcentage moyen de variation du taux sérique excédentaire de phosphatases alcalines par rapport aux valeurs de départ lors de chaque visite**  
**Essai RPD-001694**



# Valeur  $p < 0,05$ ; différence significative entre les traitements fondée sur un modèle d'analyse de la variance à 3 critères.  
 \*, \*\*, \*\*\* Variations significatives par rapport aux valeurs de départ ( $p < 0,050, 0,010, 0,001$ , respectivement), d'après un test t à 1 échantillon.

La réponse au traitement par le risédronate sodique n'était pas liée à l'âge, au sexe ni à la race et était comparable, peu importe le stade de la maladie osseuse de Paget (de léger à très grave). On peut voir, dans le tableau 21 (ci-dessous), la réduction moyenne maximale en pourcentage du taux sérique excédentaire de phosphatases alcalines par rapport aux valeurs de départ chez les patients dont l'atteinte était légère, modérée ou grave.

Sous-groupe : Gravité de départ de l'atteinte (PA)	n	Taux sérique de départ PA (U/l) *	Réduction maximale moyenne (%)
> 2, < 3x LSN	32	271,6 ± 5,3	-90,2
≥ 3, < 7x LSN	14	475,3 ± 28,8	-90,4
≥ 7x LSN	17	1611,3 ± 231,5	-80,9

\* Les valeurs correspondent à la moyenne ± É.-T.; LSN : limite supérieure de la normale.

### **Résultats de l'étude 14 :**

La réponse au risédronate sodique était comparable, que les patients aient reçu un traitement antérieur ou non contre la maladie osseuse de Paget. Dans l'essai avec traitement de comparaison actif, 4 des 5 patients (80 %) qui n'avaient pas répondu à des traitements contre la maladie osseuse de Paget complets antérieurs (calcitonine, étidronate disodique, clodronate) ont répondu à l'administration de risédronate sodique à raison de 30 mg par jour (la réponse étant définie comme une variation d'au moins 30 % par rapport aux valeurs de départ). Les 4 patients ont vu leur taux sérique excédentaire de phosphatases alcalines s'abaisser d'au moins 90 % par rapport aux valeurs de départ, tandis que le taux sérique de phosphatases alcalines est revenu à la normale chez 3 de ces sujets. Le risédronate sodique n'altère pas la minéralisation. Les données histologiques indiquent que l'os formé au cours du traitement par le risédronate sodique est de type lamellaire et de qualité normale.

Les radiographies réalisées au départ et après 6 mois chez les patients traités par une dose quotidienne de 30 mg de risédronate sodique révèlent sa grande efficacité dans la diminution de l'ostéolyse à tous les points anatomiques, y compris le squelette appendiculaire et le squelette rachidien. Fait important à noter, les lésions ostéolytiques des membres inférieurs se sont améliorées ou sont demeurées inchangées chez 15 des 16 patients évalués (94 %); on a constaté une nette amélioration des lésions ostéolytiques chez 9 patients sur 15 (60 %). Aucune nouvelle fracture n'a été observée.

### **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

Un grand nombre de données précliniques viennent étayer la normalité qualitative de l'os formé pendant le traitement par le 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 µg/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 µg/ml). Toutefois, lorsque le test a été répété à des doses favorisant davantage la survie des cellules (300 µg/ml), les résultats ont été négatifs avec le risédronate.

**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 égales ou supérieures à 7 mg/kg/jour (environ 2,3 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface en mg/m<sup>2</sup>). Chez les rats mâles, une atrophie des testicules et de l'épididyme a été constatée avec 40 mg/kg/jour (environ 13 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>). L'atrophie testiculaire a également été observée chez les rats mâles après 13 semaines de traitement par des doses orales de 16 mg/kg/jour (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface en mg/m<sup>2</sup>). Un blocage modéré à important de la maturation des spermatides a été observé après 13 semaines de traitement chez les chiens mâles à la dose orale de 8 mg/kg/jour (environ 8 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface en mg/m<sup>2</sup>). Ces résultats avaient tendance à s'aggraver avec l'augmentation des doses et la durée de l'exposition.

La survie des nouveau-nés diminuait lorsque les rates étaient traitées pendant la gestation par des doses orales ≥ 16 mg/kg/jour (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>). On a observé une diminution du poids corporel des nouveau-nés issus de mères traitées par 80 mg/kg (environ 26 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>). Chez les rates traitées pendant la gestation, le nombre de fœtus présentant une ossification incomplète des sternèbres ou du crâne était plus élevé (la différence étant statistiquement significative) à la dose de 7,1 mg/kg/jour (environ 2,3 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>). L'ossification incomplète et les sternèbres non ossifiés étaient plus importantes chez les rates traitées par des doses orales ≥ 16 mg/kg/jour (environ 5,2 fois la dose de 30 mg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>). On a observé une faible incidence de fentes palatines chez les fœtus de rates traitées par des doses orales ≥ 3,2 mg/kg/jour (environ 1 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>). La pertinence de ce résultat pour l'utilisation de risédronate sodique chez l'humain n'est pas connue. Aucun effet significatif sur l'ossification fœtale n'a été observé chez les lapines traitées par des doses orales pouvant atteindre 10 mg/kg/jour pendant la gestation (environ 6,7 fois la dose de 30 mg/kg/jour administrée à l'humain, en fonction de la surface corporelle en mg/m<sup>2</sup>). Cependant, chez les lapines traitées par 10 mg/kg/jour, 1 des 14 portées a avorté et 1 des 14 portées a été mise bas prématurément.

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

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



## RÉFÉRENCES

Adachi JD, Olszynski WP, Hanley DA, Hodsmann AB, Kendler DL, Siminoski KG, et al. Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 2000;29:228-51.

Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Safety* 1996 Mar;14(3):158-70.

Anon. Risedronate sodium. *Drugs of the Future* 1996;21(7):764-6.

Bekker P, Kylstra J, Altman R, Brown J, Johnston C, Lang R, et al. A multicenter study of risedronate for Paget's disease. 16th Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research. Sept 9-13 1994, Kansas City. *J Bone Mineral Res* 1994;Aug 9(Suppl 1):S292 (#B251).

Bekker P, Kylstra J, Altman R, Brown J, Johnston C, Lang R, et al. Risedronate reduces pain and disability of Paget's patients. XIIth International Conference on Calcium Regulating Hormones Feb 14-19 1995, Melbourne, Australia. *Bone* 1995;Jan:16(Suppl 1):212S(#508).

Bekker P, Licata A, Harris S, Genant H, Charles P, Johnston C. Risedronate dose response in prevention of early postmenopausal bone loss [abstract]. 18th Ann Meet Amer Soc Bone Mineral Res; 1996 Sept 7-11; Seattle (WA): *J Bone Miner Res* 1996 Aug;11(Suppl 1):S346(#M658).

Bekker PJ, McClung MR, Bensen W, Bolognese MA, Bonnick SL, Ettinger MP, et al. Risedronate is effective in increasing BMD in both early and late postmenopausal women with low bone mass [abstract]. 19th Ann Meet Amer Soc Bone Miner Res; 1997 Sept 10-14; Cincinnati (OH): *J Bone Miner Res* 1997b Aug;12(Suppl 1):S471(#S474).

Blank MA, Ems BL, Gibson GW, et al. Nonclinical model for assessing gastric effects of bisphosphonates. *Dig Dis Sci*. 1997 Feb;42(2):281-8.

Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D, Stoner KJ, Eusebio R, Delmas PD. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: Results of a 2-Year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Mineral Res* 2009; 24 (4): 719-725.

Brown JP, Kendler DL, McClung MR et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;71:103-111.

Chines A, Bekker P, Clarke P, Hosking D. Reduction of bone pain and alkaline phosphatase in patients with severe Paget's disease of bone following treatment with risedronate. 18th Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research Sept 7-11 1996, Seattle. *J Bone Mineral Res* 1996;Aug 11(Suppl 1):S371 (#M760).

Cohen S, Levy RM, Keller M, Doling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss - a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum* 1999a;42:2309-18.

Cohen S, Werhya G, Levy R, Jencen D, Chines A, Reid D. Risedronate treatment increases bone mass in patients taking corticosteroids regardless of underlying condition or gender [abstract]. *Arthritis Rheum* 1999b;42 Suppl9:S287.

Delmas PD, McClung MR, Zanchetta JR et al. Efficacy and safety of risedronate 150 mg once a month in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2008; 42: 36–42.

Devogelaer JP, Hughes R, Laan R, Adami S, Reid D, Sacco-Gibson N, et al. Risedronate is effective and well-tolerated in patients on chronic corticosteroid therapy [abstract]. *Bone* 1998;23 Suppl 5:S480.

Fogelman I, Ribot C, Smith R, Ethgen D, Sod E, Reginster J-Y. Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(5):1895-1900.

Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA*. 1999;282:1344-1352.

Harris ST, Eriksen EF, Davidson M et al. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001;86(6):1890-1897.

Homik JE, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells F, Adachi JD, et al. A meta-analysis on the use of bisphosphonates in corticosteroid-induced osteoporosis. *J Rheumatol* 1999;26:1148-57.

Hosking DJ, Eusebio RA, Chines AA. Paget's disease of bone: reduction of disease activity with oral risedronate. *Bone*. 1998 Jan;22(1):51-5.

Kylstra JW, Bekker PJ, Clements TL, Valentin Oprah A, Axelrod DW, Singer FR. Risedronate in resistant Paget's disease of bone. 11th International Conference on Calcium Regulating Hormones. April 24-29 1992, Florence Italy. *Bone Mineral* 1992; Apr 17(Suppl 1):209(#535).

Lanza F, Schwartz H, Sahba B et al. An endoscopic comparison of the effects of alendronate and risedronate on upper gastrointestinal mucosae. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3112-7.

McClung MR, Bensen W, Bolognese MA, Bonnick SL, Ettinger MP, Harris ST, et al. Risedronate increases BMD at the hip, spine and radius in postmenopausal women with low bone mass [abstract]. 19th Ann Meet Amer Soc Bone Mineral Res; 1997 Sept 10-14; Cincinnati (OH): *J Bone Miner Res* 1997 Aug;12(Suppl 1):S169(#P269).

McClung et al, *NOF* 2007 P8.6 Osteoporos Int 2007; 18(Suppl 2); S217-S218.

Mitchell DY, Vandenouweland FA, Heise MA, Salyers GC, Russell DA, Brezovic CP, et al. Effect of food on risedronate pharmacokinetics in healthy volunteers. 1994 American Association of Pharmaceutical Scientists Annual Meeting Nov 6-10 1994, San Diego. *Pharm Res* 1994; Oct:11(Suppl 10):S370(PPDM 8151).

Mortensen L, Charles P, Bekker PJ, Digennaro J, Johnston CC. Risedronate increases bone mass in an early postmenopausal population: Two years of treatment plus one year of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Feb;83(2):396-402.

Perkins AC, Wilson CG, Frier M, Vincent RM, Blackshaw PE, Dansereau RJ, et al. Esophageal transit of risedronate cellulose-coated tablet and gelatin capsule formulations. *Int J Pharm* 1999c;186:169-75.

Reginster JY, Lecart MP. Efficacy and safety of drugs for Paget's disease of bone. *Bone* 1995;Nov:17(Suppl 5):485S-8S.

Reginster J-Y, Minne OW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2000;11:83-91.

Reid DM. The role of risedronate in the management of postmenopausal and corticosteroid-induced osteoporosis: an initial assessment. *Today's Therapeutic Trends* 1999b;17:159-366.

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004 May;62(5):527-34.

Shadmany SA, Kloos RT. Risedronate in osteoporosis or osteopenia after alendronate intolerance [abstract]. Proceedings of the 81st Annual Meeting of the Endocrine Society, Endo '99;1999 June 12-15;San Diego, California; p 442.

Sietsema WK, Ebetino FH, Salvagno AM, Bevan JA. Antiresorptive dose-response relationships across three generations of bisphosphonates. *Drugs Exp Clin Res* 1989; 15(9):389-96.

Singer FR, Clemens TL. Risedronate in resistant Paget's disease of bone. 14th Annual Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research. Sept 30-Oct 4 1992, Minneapolis. *J Bone Mineral Res* 1992;Aug:7(Suppl 1):S291 (#793).

Singer FR, Clemens TL, Eusebio RA, Bekker PJ. Risedronate, a highly effective oral agent in the treatment of patients with severe Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Jun;83(6):1906-10.

Siris ES, Chines AA, Altman RD, et al. Risedronate in the treatment of Paget's disease of bone: an open label, multicenter study. *J Bone Miner Res*. 1998 Jun;13(6):1032-8.

Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Osteoporos Int*. 2000;67:277-285.

Monographie du produit ACTONEL, Allergan Pharma Co., Date de préparation: le 3 aout 2017, Numéro de contrôle de la présentation : 205107.

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

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **AURO-RISEDRONATE**

**Comprimés de risédronate sodique**

**5 mg, 30 mg, 35 mg et 150 mg**

**Risédronate sodique (sous forme hémipentahydratée)**

**Norme maison**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **AURO-RISEDRONATE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**AURO-RISEDRONATE**.

### **Pourquoi AURO-RISEDRONATE est-il utilisé?**

- Pour traiter ou prévenir l'ostéoporose chez les femmes ménopausées.
- Pour augmenter la densité osseuse chez les hommes atteints d'ostéoporose.
- Pour traiter ou prévenir l'ostéoporose chez les hommes ou les femmes prenant des médicaments à base de stéroïdes comme la prednisone.
- Pour traiter les hommes et les femmes qui ont la maladie osseuse de Paget.

### **Comment AURO-RISEDRONATE agit-il?**

Chez les patients atteints d'ostéoporose, le corps détruit plus d'os qu'il n'en remplace. Ceci affaiblit les os et facilite leur cassure ou fracture (généralement au niveau de la colonne vertébrale, du poignet ou de la hanche). Les fractures de la colonne vertébrale peuvent provoquer une courbure du dos, une diminution de la taille ou des maux de dos.

**AURO-RISEDRONATE** ralentit la perte de la masse osseuse, ce qui peut aider à réduire le risque de fractures. Chez de nombreuses personnes, **AURO-RISEDRONATE** aide à augmenter la densité osseuse.

On ne sait pas combien de temps **AURO-RISEDRONATE** devrait être utilisé pour traiter l'ostéoporose. Continuez de discuter avec votre médecin pour savoir si **AURO-RISEDRONATE** vous convient toujours.

**AURO-RISEDRONATE** n'est pas un antidouleur.

### **Quels sont les ingrédients d'AURO-RISEDRONATE?**

Ingrédient médicamenteux : risédronate sodique

Ingrédients non médicinaux :

#### **Ingrédients du noyau du comprimé :**

##### **5 mg, 30 mg et 35 mg :**

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, crospovidone XL, hydroxypropyl cellulose, stéarate de magnésium.

##### **150 mg :**

Cellulose microcristalline (Avicel PH 101 et 102), crospovidone et stéarate de magnésium.

#### **Ingrédients d'enrobage :**

**5 mg :** Hypromellose, dioxyde de titane, macrogol, hydroxypropyl cellulose, oxyde de fer jaune, silice colloïdale.

**30 mg :** Hypromellose, hydroxypropyl cellulose, macrogol, dioxyde de titane.

**35 mg :** Hypromellose, dioxyde de titane, macrogol, hydroxypropyl cellulose, silice colloïdale, oxydes de fer jaune et rouge.

**150 mg :** Hypromellose, dioxyde de titane, polyéthylène glycol, hydroxypropyl cellulose, AD & C bleu n° 2/carmin d'indigo sur substrat d'aluminium et dioxyde de silice colloïdal.

**AURO-RISEDRONATE est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

**AURO-RISEDRONATE** est offert sous forme de comprimés. Chaque comprimé renferme du risédronate sodique hémipentahydraté à raison de 5 mg (jaune), 30 mg (blanc), 35 mg (orange) ou 150 mg (bleu)

**Ne prenez pas AURO-RISEDRONATE si :**

- Vous avez un taux de calcium faible dans le sang (hypocalcémie).
- Vous êtes allergique au risédronate sodique ou à l'un des autres composants d'**AURO-RISEDRONATE**.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AURO-RISEDRONATE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- Si vous avez ou avez eu des problèmes pour avaler ou des troubles de l'œsophage (c.-à-d. le tube qui relie la bouche à l'estomac).
- Si vous avez ou avez eu des troubles de l'estomac ou des problèmes digestifs.
- Si vous avez ou avez eu des problèmes de reins.
- Si vous ne pouvez pas vous tenir debout ou vous assoir en position verticale pendant au moins 30 minutes (voir Comment prendre **AURO-RISEDRONATE**).
- Si vous êtes enceinte ou vous allaitez.
- Si vous présentez l'un des facteurs de risque suivant : cancer, diabète, chimiothérapie, radiothérapie de la tête ou du cou, système immunitaire affaibli (immunosuppression), mauvaise hygiène buccodentaire, traitement par des corticostéroïdes ou des médicaments contre le cancer comme les inhibiteurs de l'angiogenèse (médicaments qui ralentissent le développement de nouveaux vaisseaux sanguins).
- Si vous présentez ou avez présenté de la douleur, de l'enflure ou un engourdissement à la mâchoire, si l'une de vos dents se déchausse ou si vous éprouvez d'autres symptômes buccodentaires.
- Si vous avez des plaies dans la bouche. Ceci pourrait entraîner une ostéonécrose de la mâchoire.

Votre médecin pourrait aussi vouloir vérifier :

- Si vous fumez.
- Si vous avez ou avez eu une maladie dentaire ou une maladie des gencives.
- Si vous portez un dentier qui est mal ajusté.
- Si vous souffrez simultanément d'autres problèmes de santé importants, tels qu'un faible taux de globules rouges (appelé l'anémie) ou si votre sang ne forme pas de caillots de la manière habituelle.

Votre médecin vous demandera peut-être d'arrêter de prendre **AURO-RISEDRONATE** jusqu'à ce que les plaies dans votre bouche soient guéries.

**Autres mises en garde à connaître :**

Votre médecin doit examiner votre bouche et pourrait vous demander de consulter votre dentiste avant que vous commenciez à prendre **AURO-RISEDRONATE**. Un traitement dentaire doit être effectué avant de commencer un traitement par **AURO-RISEDRONATE**. Prenez bien soin de vos dents et de vos gencives, et faites-vous examiner régulièrement par le dentiste pendant toute la durée du traitement par **AURO-RISEDRONATE**.

Le calcium et la vitamine D sont également importants pour avoir des os solides. Votre médecin peut vous demander de prendre du calcium et de la vitamine D lors de votre traitement par **AURO-RISEDRONATE**.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AURO-RISEDRONATE :**

Les suppléments de vitamines et de minéraux ainsi que les antiacides peuvent contenir des substances qui risquent d'empêcher votre corps d'absorber **AURO-RISEDRONATE**. Parmi ceux-ci, on trouve entre autres le calcium, le magnésium, l'aluminium et le fer. Prenez ces produits à un autre moment de la journée que celui où vous prenez

**AURO-RISEDRONATE.** Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quand et comment prendre ces produits.

Prendre **AURO-RISEDRONATE** en même temps que des corticostéroïdes ou des médicaments contre le cancer peut augmenter le risque de problèmes liés à la mâchoire (ostéonécrose de la mâchoire).

Communiquez avec votre médecin avant de prendre des médicaments contre la douleur comme de l'AAS ou d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, parce que ceux-ci peuvent entraîner des problèmes digestifs (maux d'estomac).

#### **Comment prendre AURO-RISEDRONATE :**

Comme pour tous les médicaments, il est important de respecter la prescription de votre médecin.

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

#### **Dose habituelle :**

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

- 5 mg d'**AURO-RISEDRONATE** par jour ou
- 35 mg d'**AURO-RISEDRONATE** par semaine ou
- 150 mg d'**AURO-RISEDRONATE** par mois

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

- 5 mg d'**AURO-RISEDRONATE** par jour ou
- 35 mg d'**AURO-RISEDRONATE** par semaine

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

- 35 mg d'**AURO-RISEDRONATE** par semaine

*Pour traiter ou prévenir l'ostéoporose chez les hommes ou les femmes prenant des médicaments à base de stéroïdes (ex. : prednisone) :*

- 5 mg d'**AURO-RISEDRONATE** par jour

*Pour traiter les hommes et les femmes qui ont la maladie osseuse de Paget :*

- 30 mg d'**AURO-RISEDRONATE** par jour

#### **Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop d'**AURO-RISEDRONATE**, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

*Dose quotidienne (5 mg ou 30 mg) :*

Si vous oubliez de prendre votre dose, ne prenez pas deux comprimés le même jour. Laissez tomber la dose oubliée et prenez un comprimé au moment où votre prochaine dose est prévue.

*Dose hebdomadaire (35 mg) :*

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

**Dose mensuelle (150 mg) :**

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

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

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

En prenant **AURO-RISEDRONATE**, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les médicaments comme **AURO-RISEDRONATE** peuvent causer des problèmes à l'œsophage (le tube qui relie la bouche à l'estomac), à l'estomac et aux intestins, tels que des ulcères. En cas de difficultés ou de douleurs lorsque vous avalez, de brûlures d'estomac, de douleurs thoraciques et de selles noires ou sanglantes, arrêtez le traitement par **AURO-RISEDRONATE** et communiquez immédiatement avec votre médecin. N'oubliez pas de prendre **AURO-RISEDRONATE** comme il vous a été prescrit.

Les effets indésirables le plus souvent rapportés avec **AURO-RISEDRONATE** sont les suivants :

- Douleurs abdominales, brûlures d'estomac et nausées.
- Diarrhées et maux de tête (dans les études sur la maladie osseuse de Paget).

**AURO-RISEDRONATE** peut causer des douleurs (rarement graves) aux os, aux articulations ou aux muscles.

Lorsque vous prenez **AURO-RISEDRONATE** une fois par mois, il peut causer de légers symptômes pseudogrippaux de courte durée. Ces symptômes diminuent habituellement lors des doses suivantes.

Les patients prenant **AURO-RISEDRONATE** ou d'autres médicaments de cette classe ont signalé :

- Rarement, des lésions aux mâchoires ne cicatrisant pas.
- Très rarement, des fractures inhabituelles de l'os de leur cuisse.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>COURANT</b>			
Douleurs aux os, aux articulations ou aux muscles	√		
Douleurs abdominales	√		
<b>PEU COURANT</b>			
Douleur, rougeur et inflammation de l'œil; sensibilité à la lumière, baisse de la vision.			√
<b>RARE</b>			
Douleur à la langue		√	
Troubles de la mâchoire(ostéonécrose). Engourdissement ou sensation de lourdeur dans la mâchoire; gencives qui guérissent mal; dent qui se déchausse; os exposé dans la bouche; plaies dans la bouche; écoulement; sécheresse de la bouche; enflure de la gencive; infections; mauvaise haleine; douleur dans la bouche, aux dents ou à la mâchoire.		√	

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>TRÈS RARE</b> Réactions allergiques et cutanées comme l'urticaire; éruptions cutanées (avec ou sans vésicules); boursouffure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge; difficultés ou douleurs lors de la déglutition; difficultés respiratoires.			√
Symptômes d'un faible taux de calcium sanguin tels qu'un engourdissement, des picotements et des spasmes musculaires.		√	
Douleur nouvelle ou inhabituelle à la hanche, à l'aîne ou à la cuisse.		√	

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

**REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.**

#### **Entreposage :**

- 5 mg, 30 mg et 35 mg :  
Conserver à température ambiante, entre 15 ° et 30 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

#### **Pour en savoir davantage au sujet d'AURO-RISEDRONATE :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>), le site Web du fabricant [www.auropharma.ca](http://www.auropharma.ca), ou en téléphonant au 1-855-648-6681.

Le présent dépliant a été rédigé par :

#### **Auro Pharma Inc.**

3700, avenue Steeles Ouest, Suite 402  
Woodbridge, Ontario L4L 8K8  
Canada

Date de révision : le 22 août 2019