ANSM - Mis à jour le : 29/05/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RISEDRONATE SANDOZ 35 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 35 mg de risédronate monosodique (équivalent à 32,5 mg d'acide risédronique).

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 120,0 mg de lactose monohydraté (équivalant à 114,0 mg de lactose).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Ovale, biconvexe, orange avec « 35 » inscrit sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales.

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée, pour réduire le risque de fractures de hanche (voir rubrique 5.1).

Traitement de l'ostéoporose chez l'homme à haut risque de fracture (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels du risédronate, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

Posologie

Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé à 35 mg, une fois par semaine, par voie orale. Le comprimé doit être pris le même jour de la semaine, chaque semaine.

Mode d'administration

L'alimentation interfère avec l'absorption du risédronate monosodique, afin d'obtenir une absorption optimale, les patients doivent prendre RISEDRONATE SANDOZ 35 mg :

- avant le petit déjeuner : au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, des autres médicaments ou boissons (autre que de l'eau plate) de la journée.

Les patients doivent être informés que s'ils oublient une prise de RISEDRONATE SANDOZ 35 mg, ils doivent la prendre le jour où ils s'en aperçoivent. Ensuite, ils doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement. Ils ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour.

Le comprimé doit être avalé entier, sans être croqué ou sucé. Afin de faciliter le transit jusqu'à l'estomac, RISEDRONATE SANDOZ 35 mg doit être avalé en position verticale ou debout, avec un grand verre d'eau plate (? 120 ml). Les patients ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé (voir rubrique 4.4).

Une supplémentation en calcium et en vitamine D sera à envisager, si l'apport alimentaire est insuffisant.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire (voir rubrique 5.2).

Ceci a également été démontré chez les patientes ménopausées très âgées, de 75 ans et plus.

Insuffisants rénaux

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. L'utilisation du risédronate monosodique est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min) (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Insuffisants hépatiques

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer la sécurité ou l'efficacité du risédronate dans cette population. Le risédronate n'est pas métabolisé via le foie, de ce fait l'ajustement de dosage n'est probablement pas nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

L'utilisation du risédronate n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans car la sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans ces populations (voir rubrique 5.1).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients.
- Hypocalcémie (voir rubrique 4.4.).
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine 30 ml/min).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les aliments, les boissons (autres que de l'eau plate) et certains médicaments contenant des cations polyvalents (tels que le calcium, le magnésium, le fer et l'aluminium) interfèrent avec l'absorption des bisphosphonates et ne doivent pas être pris en même temps que le risédronate monosodique (voir rubrique 4.5). Dans le but d'obtenir l'efficacité attendue, un strict respect des recommandations posologiques est nécessaire (voir rubrique 4.2).

L'efficacité des bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose est liée à la présence d'une Densité Minérale Osseuse (DMO) basse et/ou d'une fracture prévalente.

Un âge élevé ou des facteurs de risque cliniques de fractures seuls ne sont pas des raisons suffisantes pour initier un traitement de l'ostéoporose par un bisphosphonate.

Les preuves étayant l'efficacité des bisphosphonates (dont le risédronate), chez les patients très âgés (> 80 ans), sont limitées (voir rubrique 5.1).

Certains bisphosphonates ont été associés à des œsophagites, des gastrites et à des ulcérations œsophagiennes et gastroduodénales. Aussi des précautions doivent être prises :

- Chez les patients ayant des antécédents de troubles œsophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange œsophagienne, par exemple sténose ou achalasie.

- Chez les patients qui sont dans l'impossibilité de se tenir en position verticale pendant au moins 30 minutes suivant la prise du comprimé.

- Dans les cas où le risédronate est donné aux patients ayant des problèmes œsophagiens au moment du traitement ou en ayant eu récemment ou chez les patients ayant des problèmes gastro-intestinaux hauts (y compris un œsophage de Barrett).

Le prescripteur doit insister particulièrement sur l'importance des instructions posologiques chez ces patients et être à l'affût de tout signe ou symptôme de possible réaction œsophagienne. Les patients doivent contacter rapidement un médecin s'ils développent des symptômes d'irritation œsophagienne tels que dysphagie, douleur en avalant, douleur rétrosternale ou brûlures d'estomac nouvelles/plus intenses.

Toute hypocalcémie doit être corrigée avant de débuter un traitement par RISEDRONATE SANDOZ 35 mg. Les autres troubles du métabolisme osseux et minéral (par exemple, dysfonctionnement parathyroïdien, hypovitaminose D) doivent être traités dès l'initiation du traitement par RISEDRONATE SANDOZ 35 mg.

Fractures atypiques du fémur

Des fractures sous-trochantériennes et diaphysaires du fémur ont été notifiées sous traitement par le bisphosphonate, notamment chez les patients recevant un traitement au long cours pour l’ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent se produire tout au long du fémur, depuis le niveau juste au-dessous du trochanter inférieur, jusqu’à celui juste au-dessus de l’évasement supracondylaire. Ces fractures se produisent après un traumatisme minimal ou nul, et certains patients ressentent une douleur à la cuisse ou à l'aine, souvent associée à des caractéristiques de fractures de stress décelables à l’imagerie, des semaines voire des mois avant de présenter une fracture du fémur complète. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur contralatéral doit être examiné chez les patients traités au bisphosphonate ayant une fracture du fémur. Il a également été rapporté que ces fractures étaient suivies d’un mauvais rétablissement. L’interruption du traitement au bisphophonate chez les patients chez lesquels on suspecte une fracture diaphysaire atypique du fémur doit être envisagée durant l’évaluation du patient, sur la base d’une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Au cours du traitement par le bisphosphonate, les patients doivent être avertis qu'ils doivent notifier toute douleur de la cuisse, de la hanche ou de l'aine, et tout patient présentant ces symptômes doit être évalué à la recherche d'une fracture incomplète du fémur.

Ostéonécrose de la mâchoire

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou à une infection locale (y compris une ostéomyélite), a été rapportée chez des patients atteints de cancer et recevant des traitements médicamenteux comprenant des bisphosphonates administrés principalement par voie intraveineuse. La plupart de ces patients avaient également reçu une chimiothérapie et des corticostéroïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients atteints d'ostéoporose traités par bisphosphonates per os.

Un examen dentaire ainsi que des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration d'un traitement par biphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, mauvaise hygiène buccale).

Au cours du traitement, ces patients doivent éviter si possible toute intervention dentaire invasive. Chez les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire peut aggraver cette atteinte. Chez les patients nécessitant une intervention dentaire, aucune donnée ne permet de suggérer que l'arrêt du traitement par bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire.

L'appréciation de l'état clinique par le médecin traitant doit orienter la prise en charge de chaque patient, en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Ostéonécrose du conduit auditif externe

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été reportée avec les bisphosphonates surtout en association pendant un traitement au long cours. Les facteurs de risques éventuels d'ostéonécrose du canal auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou des facteurs de risques locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs incluant des infections chroniques de l'oreille.

RISEDRONATE SANDOZ contient du lactose et du sodium

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude spécifique d'interactions n'a été réalisée. Cependant aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été retrouvée pendant les essais cliniques.

Respectivement 33 % et 45 % des patientes ayant participé aux études de Phase III dans l'ostéoporose avec le risédronate monosodique en prise quotidienne, ont utilisé de l'aspirine ou des AINS.

Dans les études de phase III du risédronate monosodique en prise hebdomadaire, respectivement 57 % et 40 % des patientes ont utilisé de l'aspirine ou des AINS.

Parmi les utilisateurs réguliers d'acide acétylsalicylique ou d'AINS (? 3 jours par semaine), l'incidence des effets secondaires digestifs hauts est identique chez les patients traités par risédronate monosodique et les sujets contrôle.

Si nécessaire, le risédronate monosodique peut être utilisé en association à un traitement œstrogénique substitutif (pour les femmes uniquement).

Une ingestion concomitante de médicaments contenant des cations polyvalents (tels que calcium, magnésium, fer et aluminium) peut interférer avec l'absorption du risédronate monosodique (voir rubrique 4.4).

Le risédronate monosodique n'est pas métabolisé, n'entraîne pas d'induction enzymatique au niveau du cytochrome P450 et a un faible taux de fixation aux protéines.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation du risédronate monosodique chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez les femmes n'est pas connu. Les études chez l'animal ont montré qu'une petite quantité de risédronate monosodique passait dans le lait.

Le risédronate monosodique ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou qui allaite.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

4.8. Effets indésirables

Le risédronate monosodique a été étudié lors d'essais cliniques de phase III ayant inclus plus de 15 000 patients. Dans ces essais cliniques, la majorité des effets indésirables a été d'intensité légère à modérée et n'a généralement pas nécessité l'interruption du traitement.

Les évènements indésirables rapportés dans les essais cliniques de phase III chez les femmes ménopausées ostéoporotiques traitées jusqu'à 36 mois par risédronate monosodique 5 mg/j (n = 5020) ou placebo (n = 5048) et considérés comme possiblement ou probablement liés au risédronate monosodique sont listés ci-dessous en utilisant la convention suivante (incidence des évènements indésirables versus placebo notée entre parenthèse) :

- très fréquent (? 1/10),
- fréquent (? 1/100 ; 1/10),
- peu fréquent (? 1/1 000 ; 1/100),
- rare (? 1/10 000 ; 1/1 000),
- très rare (1/10 000),
- inconnu (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Troubles du système nerveux central

Fréquent : maux de tête (1,8 % vs 1,4 %).

Troubles oculaires

Peu fréquent : iritis*.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquent : constipation (5,0 % vs 4,8 %), dyspepsie (4,5 % vs 4,1 %), nausées (4,3 % vs 4,0 %), douleurs abdominales (3,5 % vs 3,3 %), diarrhées (3,0 % vs 2,7 %).

Peu fréquent : gastrite (0,9% vs 0,7%), œsophagite (0,9 % vs 0,9 %), dysphagie (0,4 % vs 0,2 %), duodénite (0,2 % vs 0,1 %), ulcère œsophagien (0,2 % vs 0,2 %).

Rare : glossite (0,1 % vs 0,1 %), sténose de l'œsophage (0,1 % vs 0,0 %).

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs

Fréquent : douleurs musculo-squelettiques (2,1 % vs 1,9 %).

Explorations (hépatobiliaire)

Rare : anomalie des tests hépatiques*.

Examens biologiques

Une diminution précoce, transitoire, modérée et asymptomatique des taux plasmatiques de calcium et phosphate a été observée chez certains patients.

*Incidence non significative dans les études de phase III sur l'ostéoporose ; fréquence basée sur les effets indésirables, les examens de laboratoire et les résultats du rechallenge dans les essais cliniques précoces.

Dans une étude multicentrique, en double aveugle, sur un an, comparant le risédronate monosodique 5 mg en prise quotidienne (n = 480) et le risédronate monosodique 35 mg en prise hebdomadaire (n = 485) chez les femmes ménopausées ostéoporotiques, les profils globaux de tolérance et de sécurité d'emploi ont été similaires. Les effets indésirables suivants, considérés comme possiblement ou probablement liés au produit par les investigateurs, ont été rapportés (incidence supérieure dans le groupe risédronate monosodique 35 mg comparé au groupe risédronate monosodique 5 mg) : troubles gastro-intestinaux (1,6 % vs. 1,0 %) et douleurs (1,2 % vs. 0,8 %).

Dans une étude de 2 ans chez des hommes ostéoporotiques, le profil global de sécurité et de tolérance était similaire entre les groupes traités par risédronate monosodique et par placebo. Les effets indésirables étaient comparables à ceux observés précédemment chez les femmes.

De plus, les effets indésirables additionnels suivants ont été rapportés depuis la commercialisation (fréquence inconnue) :

Troubles du système immunitaire

Réaction anaphylactique.

Troubles visuels

Iritis, uvéite, inflammation de l’orbite.

Troubles hépato-biliaires

Troubles hépatiques graves. Dans la plupart des cas rapportés, les patients étaient également traités avec d'autres médicaments connus pour causer des troubles hépatiques.

Atteinte de la peau et des tissus sous-cutanés

Hypersensibilité et réactions cutanées, incluant angioœdème, rash généralisé et réactions cutanées bulleuses, parfois sévères incluant des cas isolés de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de vascularite leucocytoclasique.

Alopécie.

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs

Ostéonécrose de la mâchoire.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

- Fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effets indésirables de classe des bisphosphonates) (fréquence rare).

- Ostéonécrose du conduit auditif externe (effet indésirable de la classe des bisphosphonates, fréquence très rare).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucune information spécifique sur le traitement d'un surdosage en risédronate monosodique n'est actuellement disponible.

A la suite d'un surdosage important, une diminution de la calcémie peut être observée. Chez certains patients, des signes et symptômes d'hypocalcémie peuvent également être observés.

Afin de fixer le risédronate monosodique et de réduire son absorption, du lait ou des anti-acides contenant du magnésium, du calcium ou de l'aluminium doivent être administrés. En cas de surdosage important, un lavage gastrique peut être envisagé afin d'éliminer le risédronate monosodique non absorbé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : BISPHOSPHONATES, code ATC : M05BA07

Mécanisme d’action

Le risédronate monosodique est un pyridinyl bisphosphonate qui se fixe sur l'hydroxyapatite osseuse et inhibe la résorption osseuse induite par l'ostéoclaste. Le remodelage osseux est

réduit alors que l'activité ostéoblastique et la minéralisation osseuse sont préservées.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études précliniques, le risédronate monosodique a révélé une puissante activité anti-résorptive et anti-ostéoclastique, et a augmenté, de façon dose-dépendante, la masse osseuse et la force biomécanique du squelette. L'activité du risédronate monosodique a été confirmée en mesurant les marqueurs biochimiques du remodelage osseux lors d'études pharmacodynamiques et cliniques.

Dans les études chez des femmes ménopausées, les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été observées en 1 mois de traitement et ont atteint un pic maximal en 3 à 6 mois. Les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été similaires avec Risédronate 35 mg une fois par semaine et Risédronate 5 mg/jour à 12 mois.

Dans une étude chez des hommes ostéoporotiques, les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été observées au plus tôt après 3 mois de traitement, et se sont maintenues jusqu'au 24ème mois.

Efficacité et sécurité clinique

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

Un nombre de facteurs de risque est fréquemment associé au développement de l'ostéoporose post-ménopausique : masse osseuse basse, densité minérale osseuse basse, ménopause précoce, antécédent de tabagisme, antécédent familial d'ostéoporose. La fracture est la conséquence clinique de l'ostéoporose. Le risque de fracture s'accroît avec le nombre de facteurs de risque.

Basée sur les résultats de la variation moyenne de la DMO au niveau lombaire, l'équivalence de Risédronate 35 mg une fois par semaine (n = 485) et de Risédronate 5 mg/jour (n = 480) a été démontrée dans une étude multicentrique, en double-aveugle, d'une durée de 1 an chez des femmes ménopausées ostéoporotiques.

Le développement clinique du risédronate monosodique administré quotidiennement a étudié l'effet du risédronate monosodique sur le risque de fractures de hanche et de fractures vertébrales et a inclus des femmes récemment ménopausées ou ménopausées depuis longtemps, avec ou sans fracture.

Des doses journalières de 2,5 mg et 5 mg ont été étudiées et tous les groupes, y compris les groupes placebo, ont reçu du calcium et de la vitamine D (lorsque les taux, à l'inclusion, étaient bas).

Les risques absolu et relatif de nouvelles fractures vertébrales et de hanche ont été estimés par une analyse de type « date de survenue du premier événement ».

- Deux essais contrôlés contre placebo (n = 3 661) ont inclus des femmes ménopausées de moins de 85 ans présentant des fractures vertébrales à l'inclusion. Le risédronate monosodique 5 mg, administré quotidiennement pendant 3 ans a réduit le risque de nouvelles fractures vertébrales par rapport au groupe placebo. Chez les femmes ayant au moins, soit 1, soit 2 fractures vertébrales, la réduction du risque relatif était respectivement de 41 et 49 % (incidence des nouvelles fractures vertébrales sous risédronate monosodique 11,3 % et 18,1 %, sous placebo 16,3 % et 29,0 %, respectivement). L'efficacité du traitement a été observée dès la première année. Des effets bénéfiques significatifs ont aussi été démontrés chez des femmes présentant des fractures multiples à l'inclusion. Le risédronate monosodique, à raison de 5 mg par jour, a aussi réduit la perte de taille annuelle, comparativement à la population du groupe contrôle.

- Deux autres essais contrôlés contre placebo ont inclus des femmes ménopausées, de plus de 70 ans, avec ou sans fracture vertébrale à l'inclusion. Les femmes de 70 à 79 ans étaient incluses avec un T-score -3 DS (norme fabricant) au niveau du col fémoral soit T-score -2,5 DS (NHANES III) (National Health and Nutrition Examination Survey) et avec au moins un facteur de risque additionnel. Les femmes de 80 ans ou plus pouvaient être incluses sur la base de l'existence d'au moins un facteur de risque, d'origine non osseuse, de fracture de hanche ou d'une DMO basse au col fémoral. L'efficacité du risédronate monosodique par rapport au placebo n'est statistiquement significative que lorsque les données issues des 2 groupes de traitement (risédronate monosodique 2,5 et 5 mg) sont combinées. Les résultats suivants sont uniquement basés sur une analyse *a posteriori* de sous-groupes définis par la pratique clinique et les définitions actuelles de l'ostéoporose :

    - Dans le sous-groupe de patientes avec un T-score au niveau du col fémoral ? -2,5 DS (NHANES III) et au moins une fracture vertébrale à l'inclusion, le risédronate monosodique administré pendant 3 ans a réduit le risque de fractures de hanche de 46 % par rapport au groupe placebo (incidence des fractures de hanche dans les groupes risédronate monosodique 2,5 et 5 mg combinés : 3,8 %, dans le groupe placebo : 7,4 %) ;

    - Les données suggèrent que cette protection peut être moindre chez les personnes très âgées (? 80 ans). Cela peut être dû, avec l'âge, à l'importance croissante des facteurs de risque, d'origine non osseuse, de fracture de hanche.

Dans ces essais, les données issues des critères secondaires, ont indiqué une diminution du risque de nouvelles fractures vertébrales chez les patientes avec une DMO basse au col fémoral, sans fracture vertébrale et chez les patientes avec une DMO basse au col fémoral, avec ou sans fracture vertébrale.

- Risédronate 5 mg administré quotidiennement pendant 3 ans a augmenté la densité minérale osseuse par rapport à la population placebo au niveau du rachis lombaire, du col du fémur, du trochanter et du poignet et a maintenu la densité osseuse au niveau du radius distal.

- Après 3 ans de traitement (administration quotidienne de risédronate monosodique 5 mg), une année de suivi sans traitement a montré une réversibilité rapide de l'effet suppresseur du risédronate monosodique sur le remodelage osseux.

- Des prélèvements de biopsies osseuses réalisés chez des femmes ménopausées traitées quotidiennement avec du risédronate monosodique 5 mg pendant 2 à 3 ans ont montré une réduction modérée attendue du remodelage osseux. L'os formé pendant le traitement par risédronate monosodique était de structure lamellaire et de minéralisation osseuse normale. Ces données, associées à la réduction de l'incidence des fractures vertébrales chez les femmes ostéoporotiques semblent indiquer qu'il n'a pas d'effet délétère sur la qualité osseuse.

- Des résultats endoscopiques chez des patientes ayant présenté des effets indésirables gastro-intestinaux modérés à sévères, tant chez les sujets sous risédronate monosodique que dans la population contrôle, n'ont pas mis en évidence d'ulcère gastrique, duodénal ou œsophagien lié au traitement dans aucun des groupes, bien qu'une duodénite ait été parfois observée dans le groupe de patientes sous risédronate monosodique.

Traitement de l'ostéoporose masculine

Le risédronate monosodique 35 mg une prise par semaine a démontré son efficacité chez des hommes présentant une ostéoporose (entre 36 et 84 ans) au cours d'une étude clinique en double aveugle, versus placebo, regroupant 284 patients sur 2 ans (risédronate monosodique 35 mg n = 191). Tous les patients ont reçu une supplémentation en calcium et vitamine D.

L'augmentation de la DMO a été observée dès le 6ème mois après l'initiation du traitement par risédronate monosodique. Le risédronate monosodique 35 mg une prise par semaine a permis une augmentation moyenne de la DMO au niveau de la colonne vertébrale, du col du fémur, du trochanter et de la hanche, en comparaison au placebo après 2 ans de traitement. L'efficacité anti-fracturaire n'a pas été démontrée dans cette étude.

L'effet sur l'os (augmentation de la DMO et diminution des marqueurs du remodelage osseux) du risédronate monosodique est identique chez les hommes et les femmes.

Population pédiatrique

L'efficacité et l'innocuité du risédronate de sodium ont été étudiées au cours d'une étude d'une durée de 3 ans (une étude randomisée, en double aveugle, comparative avec placebo, multicentrique en groupe parallèle d'une durée d'un an suivie par deux années de traitement en ouvert) chez des patients pédiatriques âgés de 4 ans à moins de 16 ans souffrant d'ostéogenèse imparfaite légère à modérée.

Au cours de cette étude, les patients pesant entre 10 et 30 kg ont reçu une dose quotidienne de 2,5 mg de risédronate et les patients pesant plus de 30 kg ont reçu une dose quotidienne de 5 mg de risédronate.

A l'issue de cette phase d'étude randomisée, en double aveugle, comparative avec placebo d'une durée d'un an, une hausse statistiquement significative de la DMO au niveau du rachis lombaire dans le groupe risédronate versus placebo a été démontrée. Toutefois, un nombre plus élevé de patients souffrant d'au moins une nouvelle fracture vertébrale morphométrique (identifiée aux rayons X) a été constaté au sein du groupe risédronate par rapport au groupe placebo. Au cours de la période d'une année en double aveugle, le pourcentage de patients ayant rapporté des fractures cliniques s'élevait à 30,9 % dans le groupe risédronate et à 49 % dans le groupe placebo.

Au cours de la période de traitement en ouvert au cours de laquelle tous les patients ont reçu du risédronate (mois 12 au mois 36), des fractures cliniques ont été rapportées par 65,3 % des patients initialement randomisés dans le groupe placebo et par 52,9 % des patients initialement randomisés dans le groupe risédronate. Dans l'ensemble, les résultats sont insuffisants pour justifier l'utilisation du risédronate de sodium chez les patients pédiatriques présentant une ostéogenèse imparfaite légère à modérée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption après une prise orale est relativement rapide (t_{max} ? 1 heure) et indépendante des doses étudiées (étude en prise unique : de 2,5 à 30 mg ; études avec des prises multiples : de 2,5 à 5 mg/jour et jusqu'à 50 mg, une fois par semaine). La biodisponibilité moyenne du comprimé est de 0,63 % mais diminue en cas de prise alimentaire concomitante. La biodisponibilité est identique chez les hommes et les femmes.

Distribution

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est de 6,3 l/kg chez l'être humain. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 24 %.

Métabolisme

Aucun signe de métabolisme systémique du risédronate monosodique n'a été retrouvé.

Elimination

Environ 50 % d'une dose ingérée est éliminée dans les urines en 24 heures ; 85 % d'une dose intraveineuse sont retrouvés dans les urines en 28 jours. La clairance rénale moyenne est de 105 ml/min et la clairance totale moyenne est de 122 ml/min, la différence étant probablement due à une adsorption osseuse.

La clairance rénale ne dépend pas de la concentration ; une relation linéaire entre la clairance rénale et la clairance de la créatinine a été retrouvée. Le risédronate monosodique non absorbé est éliminé tel quel dans les selles.

Après administration orale, le profil de concentration plasmatique montre une élimination en fonction du temps en trois phases, avec une demi-vie finale de 480 heures.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire. La biodisponibilité, la distribution et l'élimination étaient identiques chez les sujets âgés (>60 ans), en comparaison aux patients plus jeunes.

Insuffisance rénale

En comparaison des personnes avec la fonction rénale normale, la clairance rénale de risédronate a été diminuée d'environ 70 % chez les patients avec une clairance de la créatinine d'approximativement 30ml/min.

Utilisateurs d'acide acétylsalicylique/d'AINS

Parmi les utilisateurs réguliers d'acide acétylsalicylique ou d'AINS (? 3 jours par semaine), l'incidence des effets secondaires digestifs hauts est identique chez les patients traités par risédronate monosodique et les sujets contrôle (voir rubrique 4.5).

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études toxicologiques réalisées chez le rat et le chien ont montré des effets hépatotoxiques dose-dépendants sous risédronate monosodique, en particulier une augmentation enzymatique avec modifications histologiques chez le rat. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

Une toxicité testiculaire a été observée chez le rat et chez le chien à des doses supérieures aux doses thérapeutiques utilisées chez l'homme. Une irritation des voies aériennes supérieures a été fréquemment observée chez les rongeurs. Des effets similaires ont également été observés avec les autres bisphosphonates.

Des effets sur les voies aériennes inférieures ont également été observés dans des études à long terme chez les rongeurs ; la signification clinique de ces observations n'est pas établie.
Dans les études de toxicité de la reproduction, dans des conditions proches des conditions

cliniques, des modifications de l'ossification ont été observées au niveau du sternum et/ou du crâne du fœtus de rats traités ; une hypocalcémie et une mortalité chez certaines femelles gravides autorisées à mettre bas ont également été observées.

Aucun risque de tératogénicité à des doses de 3,2 mg/kg/jour chez le rat et 10 mg/kg/jour chez le lapin n'a été mis en évidence, bien que les données ne soient disponibles que pour un faible nombre de lapins. La toxicité maternelle a empêché de tester des doses supérieures. Les résultats des études de génotoxicité et de carcinogénèse ne font pas craindre de risque particulier pour l'Homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau :

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

Pelliculage :

Hypromellose, macrogol 400, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Après première ouverture du flacon : 6 mois.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont conditionnés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC) ou dans un flacon (PEHD) avec bouchon (PEHD) et insérés dans un étui.

Conditionnements :

- Plaquettes : 1, 2, 4, 10, 12, 16, 28, 84 comprimés pelliculés.
- Flacon : 1, 2, 4, 10, 12, 16, 28, 84 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

SANDOZ
9 PLACE MARIE-JEANNE BASSOT
92300 LEVALLOIS-PERRET

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 494 567 7 2 : 1 comprimé pelliculé sous plaquette Aluminium/PVC).
- 34009 494 568 3 3 : 2 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 494 570 8 3 : 4 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 494 571 4 4 : 10 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 494 572 0 5 : 12 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 578 419 9 7 : 16 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 578 420 7 9 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 578 421 3 0 : 84 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 494 573 7 3 : 1 comprimé pelliculé en flacon (PEHD).
- 34009 494 574 3 4 : 2 comprimés pelliculés en flacon (PEHD).
- 34009 494 576 6 3 : 4 comprimés pelliculés en flacon (PEHD).
- 34009 494 577 2 4 : 10 comprimés pelliculés en flacon (PEHD).
- 34009 494 578 9 2 : 12 comprimés pelliculés en flacon (PEHD).
- 34009 578 423 6 9 : 16 comprimés pelliculés en flacon (PEHD).
- 34009 578 424 2 0 : 28 comprimés pelliculés en flacon (PEHD).
- 34009 578 425 9 8 : 84 comprimés pelliculés en flacon (PEHD).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I