

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Risédrionate monosodique..... 75,0 mg
Equivalent à acide risédronique 69,6 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, rose, ovale, avec RSN inscrit sur une face et 75 mg sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé de fractures.

4.2. Posologie et mode d'administration

Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé à 75 mg par voie orale, deux jours consécutifs par mois. Le premier comprimé doit être pris le même jour chaque mois, suivi par le second comprimé le jour d'après.

- L'alimentation et les médicaments contenant des cations polyvalents (voir rubrique 4.5) interfèrent avec l'absorption du risédronate monosodique. Afin d'obtenir une absorption optimale, les patientes doivent prendre ACTONEL :
 - 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.
 - L'eau plate est la seule boisson qui doit être prise avec ACTONEL. Veuillez noter que certaines eaux minérales peuvent contenir une très forte concentration en calcium et ne doivent donc pas être utilisées (voir rubrique 5.2).
- Les patientes doivent être informées que si elles oublient une prise d'ACTONEL, elles doivent la prendre le lendemain matin du jour où l'oubli est constaté, à moins qu'il ne reste que 7 jours au plus jusqu'à la prochaine prise mensuelle. Les patientes devront alors prendre ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé, 2 jours consécutivement par mois, le jour où le comprimé doit normalement être pris.
- Si l'intervalle de la prise suivante est de moins de 7 jours, les patientes doivent attendre la date de la prochaine prise mensuelle initialement prévue et continuer de prendre ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé 2 jours consécutivement par mois aux dates prévues.
- Les patientes ne doivent pas prendre 3 comprimés dans la même semaine.

Le comprimé d'ACTONEL doit être avalé entier, sans être croqué et sans le laisser fondre dans la bouche.

Pour faciliter le transit jusqu'à l'estomac, le comprimé d'ACTONEL doit être avalé en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate (≥ 120 ml).

Les patientes 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.

Sujets âgés : aucun ajustement posologique n'est nécessaire car la biodisponibilité, la distribution et l'élimination sont identiques chez les sujets âgés (> 60 ans) et chez les sujets plus jeunes. Ceci a été démontré également chez les patientes ménopausées très âgées de 75 ans et plus.

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

Enfants et adolescents : La sécurité et l'efficacité d'ACTONEL n'ont pas été démontrées chez l'enfant et l'adolescent.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au risédronate monosodique 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, boissons (autres que l'eau plate) et certains médicaments contenant des cations polyvalents (tels que calcium, magnésium, fer et aluminium) interfèrent avec l'absorption des bisphosphonates et ne doivent pas être pris en même temps qu'ACTONEL (voir rubrique 4.5). Afin d'obtenir l'efficacité escomptée, 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 basse et/ou d'une fracture prévalente.

Un âge élevé ou des facteurs de risque clinique de fracture 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 monosodique) chez les patientes très âgées (>80 ans), sont limitées (voir rubrique 5.1).

Les bisphosphonates ont été associés à des oesophagites, des gastrites, des ulcères oesophagiens et gastro-duodénaux. Par conséquent, une prudence devra être de mise :

- chez les patientes qui ont des antécédents de troubles oesophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange oesophagienne (ex : sténose ou achalasie) ;
- chez les patientes qui sont dans l'incapacité de se tenir en position verticale (assise ou debout) pendant au moins 30 minutes après la prise du comprimé ;
- si le risédronate est prescrit à des patientes avec des problèmes gastro-intestinaux proximaux ou oesophagiens, récents ou toujours actifs.

Le prescripteur doit insister auprès des patientes sur l'importance de bien prendre connaissance des instructions posologiques et doit être vigilant quant à l'existence de signes ou symptômes indiquant une possible réaction oesophagienne. L'information de consulter si elles présentent des symptômes d'irritation oesophagienne tels que dysphagie, odynophagie, douleur rétrosternale ou brûlures épigastriques nouvelles ou aggravées doit être donnée aux patientes.

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

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 entre autres des bisphosphonates administrés principalement par voie intraveineuse. La plupart de ces patients avaient également reçu une chimiothérapie et des corticoïdes. Une ostéonécrose de la mâchoire a également été rapportée chez des patients ostéoporotiques traités par bisphosphonates par voie orale.

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

Au cours du traitement, ces patientes doivent éviter si possible toute intervention dentaire invasive. Chez les patientes qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire pourrait aggraver la situation. Chez les patientes 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 patiente, en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

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, ont utilisé de l'acide acétylsalicylique ou des AINS.

Dans les études de phase III comparant la prise de 75 mg de risédronate monosodique 2 jours consécutifs par mois et 5 mg en prise journalière, chez les femmes ménopausées, 54,8 % des patientes ont utilisé de l'acide acétylsalicylique ou des AINS. L'incidence des effets secondaires digestifs hauts a été identique chez les patientes utilisant de l'acide acétylsalicylique ou des AINS.

Si nécessaire, le risédronate monosodique peut être utilisé en association à un traitement oestrogénique substitutif.

La prise simultanée de médicaments contenant des cations polyvalents (par exemple, calcium, magnésium, fer et aluminium) peut interférer avec l'absorption du risédronate monosodique (voir rubrique 4.4).

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

4.6. 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 sur 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 événements indésirables rapportés dans les essais cliniques de phase III chez les femmes ménopausées ostéoporotiques traitées jusqu'à 36 mois par du 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 événements indésirables versus placebo notée entre parenthèses) : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$; $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$), très rares ($< 1/10000$).

Troubles du système nerveux central

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

Troubles oculaires

Peu fréquents : Iritis*.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents : 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 fréquents : gastrite (0,9 % vs 0,7 %), oesophagite (0,9 % vs 0,9 %), dysphagie (0,4 % vs 0,2 %), duodénite (0,2 % vs 0,1 %), ulcère oesophagien (0,2% vs 0,2%).

Rares : Glossite ($< 0,1$ % vs 0,1 %), sténose de l'œsophage ($< 0,1$ % vs 0,0 %).

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs :

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

Explorations :

Rares : Anomalie des tests hépatiques*.

* Incidences non significatives dans les études de Phase III sur l'ostéoporose ; fréquence basée sur les événements indésirables, les examens de laboratoire et les résultats du rechallenge dans les essais cliniques précoces.

Dans une étude multicentrique, en double aveugle, d'une durée de 2 ans comparant le risédronate monosodique 5 mg par jour (n = 613) et le risédronate monosodique 75 mg 2 jours consécutifs par mois (n = 616) chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, les profils globaux de sécurité d'emploi ont été similaires. Les effets indésirables additionnels suivants, considérés comme possiblement ou probablement liés au produit par les investigateurs, ont été rapportés à une fréquence d'au moins 1% (incidence supérieure dans le groupe risédronate monosodique 75 mg par rapport au groupe risédronate monosodique 5 mg): gastrite érosive (1,5% vs 0,8%), vomissements (1,3% vs 1,1%), arthralgie (1,5% vs 1,0%), douleurs osseuses (1,1% vs 0,5%) et douleurs aux extrémités (1,1% vs 0,5%).

Examens biologiques :

Une diminution précoce, transitoire, légère et asymptomatique de la calcémie et de la phosphatémie a été observée chez certains patients.

Les réactions indésirables supplémentaires suivantes ont été rapportées après la mise sur le marché (fréquence inconnue) :

Troubles oculaires :

Iritis, uvéite

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs :

Ostéonécrose de la mâchoire

Atteinte de la peau et des tissus sous-cutanés :

Hypersensibilité et réactions cutanées, comprenant angio-œdème, rash généralisé, urticaire, réactions cutanées bulleuses, parfois sévères incluant des cas isolés du syndrome de Stevens-Johnson et de nécrolyses épidermiques toxiques.

Alopécie.

Troubles du système immunitaire :

Réaction anaphylactique.

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.

4.9. Surdosage

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

A la suite d'un surdosage important, une diminution de la calcémie peut être observée. Chez certaines patientes, 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: M05 BA07.

Le risédronate monosodique est un pyridinil 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.

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. Dans une étude à 2 ans, les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux (NTX urinaires et phosphatases alcalines osseuses) ont été similaires avec le risédronate monosodique à 75 mg pris 2 jours consécutifs par mois et le risédronate monosodique 5 mg quotidien, à 24 mois.

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

Des facteurs de risque fréquemment associés à l'ostéoporose post-ménopausique incluent : masse osseuse basse, densité minérale osseuse basse, existence de fractures antérieures, ménopause précoce, antécédent de tabagisme, consommation d'alcool et 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 lombaire, l'équivalence du risédronate monosodique 75 mg (n = 524) à prendre 2 jours consécutifs par mois et du risédronate monosodique 5 mg/jour (n = 527) a été démontrée dans une étude multicentrique, en double-aveugle, d'une durée de 2 ans chez des femmes ménopausées ostéoporotiques.

Les deux groupes de traitement ont montré une augmentation statistiquement significative de la DMO lombaire versus inclusion, à 6, 12, 24 mois de traitement et au endpoint.

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 tôt, dès la fin de la première année. Des effets bénéfiques ont aussi été démontrés chez les 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 col fémoral soit T-score <-2,5 DS (NHANES III) 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 de fracture de hanche d'origine non osseuse ou d'une DMO basse au col fémoral. L'efficacité du risédronate par rapport au placebo n'est statistiquement significative que lorsque les données issues des 2 groupes de traitement (risédronate 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 col fémoral $\leq -2,5$ 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 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 de fractures de hanche, d'origine non osseuse.
- 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.

Le risédronate monosodique 5mg administré quotidiennement pendant 3 ans a augmenté la densité minérale osseuse (DMO) par rapport à la population placebo, au rachis lombaire, au col du fémur, au trochanter et au poignet et a maintenu la densité osseuse au 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 supprimeur du risédronate monosodique sur le remodelage osseux.

Des prélèvements de biopsies osseuses réalisées 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 normales. Ces données, associées à la réduction de l'incidence des fractures vertébrales chez les femmes ostéoporotiques semblent indiquer qu'il n'y 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.

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 75mg 2 jours consécutifs par mois). La biodisponibilité moyenne orale du comprimé est de 0,63% mais diminue en cas de prise alimentaire concomitante. En comparaison avec un jeûn de 4 heures après la prise de risédronate monosodique, la biodisponibilité diminue respectivement de 50 et 30% lorsque le petit déjeuner est pris 30 minutes ou 1 heure après la prise du comprimé de risédronate monosodique. Il a été montré qu'avalier le comprimé de risédronate 75mg avec de l'eau riche en calcaire diminuait de 60% la biodisponibilité par rapport à de l'eau douce.

La biodisponibilité était similaire chez les hommes et chez 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.

Élimination

Environ 50 % de la 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 trois temps, avec une demi-vie finale de 480 heures.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Utilisateurs d'acide acétylsalicylique ou d'AINS

Chez les utilisateurs réguliers d'acide acétylsalicylique ou d'AINS (3 jours ou plus par semaine), l'incidence des événements indésirables gastro-intestinaux hauts chez les patientes traitées par risédronate monosodique a été similaire au groupe contrôle.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études toxicologiques réalisées chez le rat et le chien ont montré des effets hépato-toxiques 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 le chien à des doses supérieures aux doses thérapeutiques usuelles 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 données précliniques ne montrent pas de risque particulier pour l'être humain, sur la base des études conventionnelles de génotoxicité et de carcinogénèse.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose, macrogol, hyprolose, dioxyde de silice, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2, 4, 6 ou 8 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC transparent/Aluminium) dans une boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

WARNER CHILCOTT FRANCE

163/165 QUAI AULAGNIER
92600 ASNIERES SUR SEINE

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

- 384 568-9 ou 34009 568 9 9 : 2 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)
- 384 569-5 ou 34009 569 5 0 : 4 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)
- 384 570-3 ou 34009 570 3 2 : 6 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)
- 384 572-6 ou 34009 572 6 1 : 8 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium)

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Emballage extérieur.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé

Riséronate monosodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Riséronate monosodique..... 75,0 mg

Equivalent à acide riséronique 69,6 mg

Pour un comprimé pelliculé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : sans objet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé.

Boîtes de 2, 4, 6 ou 8 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

2 jours par mois.

Jour 1 Jour 2

A prendre chaque mois en gardant les 2 mêmes jours consécutifs chaque mois.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA PORTEE ET DE LA VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Sans objet.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Sans objet.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Titulaire

WARNER CHILCOTT FRANCE
163/165 QUAI AULAGNIER
92600 ASNIERES SUR SEINE

Exploitant

WARNER CHILCOTT FRANCE
163/165 QUAI AULAGNIER
92600 ASNIERES SUR SEINE

Fabricant

PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS GERMANY
DR. OTTO RÖHM – STRASSE, 2-4
64331 WEITERSTADT
ALLEMAGNE

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Conformément à la réglementation en vigueur.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Sans objet.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes thermoformées.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé

Risédrionate monosodique

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Titulaire

WARNER CHILCOTT FRANCE

Exploitant

WARNER CHILCOTT FRANCE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

2 jours/mois.

Jour 1 Jour 2

A prendre chaque mois en gardant les 2 mêmes jours consécutifs chaque mois.

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé
Risédrionate monosodique

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé fait partie d'un groupe de médicaments non-hormonaux appelés bisphosphonates, utilisés dans le traitement de maladies des os.

Indications thérapeutiques

Il agit directement sur l'os et le rend plus fort et par conséquent moins susceptible de casser.

L'os est un tissu vivant. L'os vieux est constamment remplacé par de l'os neuf.

L'ostéoporose se produit particulièrement chez les femmes après la ménopause au moment de laquelle l'os devient plus fragile et plus susceptible de casser lors d'une chute ou d'une tension.

Les vertèbres, la hanche et le poignet sont les principaux sites des fractures, bien qu'elles puissent être situées sur n'importe quel autre os. Les fractures dues à l'ostéoporose peuvent également provoquer des douleurs dorsales, une réduction de la taille et un dos voûté. Beaucoup de patientes ostéoporotiques n'ont pas de symptômes et vous pouvez même ne pas savoir que vous l'êtes.

ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé est indiqué dans le traitement de l'ostéoporose chez les **femmes ménopausées**.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé dans les cas suivants :

- Si vous avez été allergique au risédronate monosodique ou à l'un des autres composants d'ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé (voir rubrique 6, paragraphe « Que contient ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé ? »),
- Si votre médecin vous a dit que vous aviez une hypocalcémie (diminution de la quantité de calcium dans le sang),
- Si vous pensez être enceinte, si vous l'êtes, ou prévoyez de l'être,
- Si vous allaitez
- Si vous avez des problèmes rénaux graves.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Prenez des précautions particulières et parlez-en à votre médecin AVANT de prendre ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé :

- Si vous ne pouvez pas rester redressée (assise ou debout) pendant au moins 30 minutes.
- Si vous présentez des anomalies du métabolisme osseux ou minéral (par exemple un manque de vitamine D, des anomalies des parathyroïdes, les deux entraînant une diminution du taux de calcium dans le sang).
- Si vous avez déjà eu dans le passé des troubles au niveau de l'œsophage (tube reliant la bouche à l'estomac). Par exemple, vous avez pu avoir des douleurs ou des difficultés lors de l'absorption d'aliments.
- Si vous avez ou avez eu des douleurs, des gonflements ou des engourdissements de la mâchoire, une sensation de mâchoire lourde ou si vous avez perdu une dent.
- Si vous suivez un traitement dentaire ou prévoyez de subir une intervention dentaire, prévenez votre dentiste que vous êtes traitée par ACTONEL.

Dans ces cas, votre médecin vous conseillera sur ce qu'il faut faire lors de la prise d'ACTONEL.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments :

Les médicaments contenant un de ces éléments peuvent réduire l'effet d'ACTONEL s'ils sont pris en même temps :

- Calcium.
- Magnésium.
- Aluminium (par exemple des préparations contre les indigestions).
- Fer.

Tout médicament doit être pris au moins 30 minutes après ACTONEL.

Veillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

Il est très important de NE PAS PRENDRE ACTONEL avec de la nourriture ou des boissons (autre que de l'eau plate) afin qu'il agisse correctement. En particulier, ne prenez pas ce médicament avec des produits laitiers (comme le lait) qui contiennent du calcium (voir paragraphe « Prise ou utilisation d'autres médicaments »).

Toute nourriture ou boisson (autre que de l'eau plate) doit être prise au moins 30 minutes après votre comprimé d'ACTONEL.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

NE PRENEZ PAS ACTONEL si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez de l'être (voir paragraphe « Ne prenez jamais ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé »). Le risque potentiel associé à la prise du risédronate monosodique chez les femmes enceintes est inconnu.

NE PRENEZ PAS ACTONEL si vous allaitez (voir paragraphe « Ne prenez jamais ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé »).

ACTONEL doit être uniquement pour traiter des femmes ménopausées.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

ACTONEL n'a pas d'effet connu sur la conduite ou l'utilisation de machines.

Liste des excipients à effet notoire

Sans objet.

3. COMMENT PRENDRE ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé ?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Posologie

Prenez toujours ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé comme votre médecin vous l'a prescrit. Demandez l'avis de votre médecin en cas d'incertitude.

Posologie usuelle

Les comprimés doivent être pris les deux MEMES jours consécutifs de chaque mois, par exemple le 1er et le 2 de chaque mois, ou le 15 et le 16.

Choisissez DEUX jours de suite qui vous conviennent dans votre emploi du temps pour prendre ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé. Prenez alors UN comprimé le matin du premier jour choisi. Prenez le DEUXIEME comprimé le lendemain matin suivant le jour choisi pour la première prise.

Répétez chaque mois ces prises en gardant les deux mêmes jours consécutifs. Afin de vous aider à vous rappeler quand prendre vos prochains comprimés, vous pouvez marquer votre calendrier à l'avance avec un stylo ou une étiquette.

QUAND prendre le comprimé d'ACTONEL ?

Prenez votre comprimé d'ACTONEL au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, des autres médicaments ou boissons (autre que de l'eau plate) de la journée.

COMMENT prendre le comprimé d'ACTONEL ?

- Prenez le comprimé en position redressée (assise ou debout) afin d'éviter les brûlures d'estomac
- Avalez le comprimé avec un grand verre d'eau du robinet (≥ 120 ml). Ne prenez pas votre comprimé avec de l'eau minérale ou de l'eau autre que de l'eau plate.
- Avalez-le en entier. Ne le croquez pas, ne le sucez pas.
- Ne vous allongez pas pendant les 30 minutes qui suivent la prise de votre comprimé

Votre médecin vous informera si vous avez besoin d'un apport en calcium ou en vitamine, si l'apport par votre régime alimentaire est insuffisant.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus d'ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :

Si vous, ou tout autre personne, avez pris accidentellement un comprimé d'ACTONEL, boire un **grand verre de lait, et appeler immédiatement un médecin.**

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si vous oubliez de prendre ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé :

Vous avez oublié	Quand?	Que faire?
Le 1 ^{er} et le 2 ^{ème} comprimé	La dose du mois suivant est dans plus de 7 jours	Prenez le 1 ^{er} comprimé le lendemain matin et le 2 ^{ème} comprimé le matin du jour suivant la prise du 1 ^{er} comprimé
	La dose du mois suivant est dans les 7 prochains jours	Ne prenez pas les comprimés que vous avez oubliés de prendre
Le 2 ^{ème} comprimé seulement	La dose du mois suivant est dans plus de 7 jours	Prenez le 2 ^{ème} comprimé le lendemain matin
	La dose du mois suivant est dans les 7 prochains jours	Ne prenez pas le comprimé que vous avez oublié de prendre

Le mois suivant, prenez vos comprimés à nouveau comme d'habitude

Dans tous les cas :

- Si vous avez oublié de prendre votre dose d'ACTONEL le matin, NE LA PRENEZ PAS plus tard dans la journée.
- Ne prenez pas 3 comprimés dans la même semaine.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé :

Si vous arrêtez le traitement, vous pouvez commencer à perdre de la masse osseuse. Veuillez en discuter avec votre médecin avant d'envisager d'arrêter le traitement.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Arrêtez de prendre ACTONEL et contactez votre médecin immédiatement si vous avez l'un des effets indésirables suivants :

- Symptômes de réactions allergiques sévères tels que :
 - gonflement du visage, de la langue ou de la gorge,
 - difficultés à avaler,
 - urticaire et difficultés à respirer.
- Réactions cutanées sévères pouvant inclure une formation de cloques sous la peau.

Prévenez votre médecin rapidement si vous avez l'un des effets indésirables suivants :

- une inflammation de l'œil, habituellement avec douleur, rougeurs et sensibilité à la lumière,
- une nécrose de l'os de la mâchoire (ostéonécrose) associée à une guérison retardée et à une infection, souvent à la suite d'une extraction dentaire (voir rubrique 2. « Prenez des précautions particulières et parlez-en à votre médecin avant de prendre ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé »).
- Des symptômes oesophagiens tels que douleurs à la déglutition, difficultés à avaler, douleurs dans la poitrine et brûlures d'estomac nouvelles ou aggravées.

Cependant, dans les essais cliniques, les autres effets indésirables observés ont été la plupart du temps d'intensité légère et n'ont pas nécessité l'interruption du traitement.

Effets indésirables fréquents (inférieurs à 1 patient sur 10 et supérieurs à 1 patient sur 100) :

- Digestion difficile, nausées, douleur à l'estomac, crampes d'estomac ou inconfort, constipation, sensations de satiété, ballonnement, diarrhée.
- Douleurs des muscles, des os et des articulations.
- Maux de tête.

Effets indésirables peu fréquents (inférieurs à 1 patient sur 100 et supérieurs à 1 patient sur 1000) :

- Inflammation ou ulcères de l'œsophage (tube reliant la bouche à l'estomac) entraînant des difficultés ou des douleurs pour avaler (voir rubrique 2, paragraphe « Prenez des précautions particulières et parlez-en à votre médecin avant de prendre ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé »), inflammation de l'estomac et du duodenum (tube reliant l'estomac aux intestins).

- Inflammation de la partie colorée de l'œil (iris) (yeux rouges, douloureux, avec des troubles possibles de la vision).

Effets indésirables rares (moins d'1 patient sur 1000) :

- Inflammation de la langue (rouge et enflée, parfois douloureuse), rétrécissement de l'œsophage (tube reliant la bouche à l'estomac).
- Des anomalies des tests de la fonction hépatique ont été rapportées. Ceci ne peut être diagnostiqué que sur la base d'un examen sanguin.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence non connue) :

- Perte de cheveux.
- Troubles hépatiques dont certains cas étaient sévères.

Rarement, en début de traitement, le taux de calcium ou de phosphate dans le sang peut chuter. Ces variations sont la plupart du temps de faible amplitude et n'entraînent aucun symptôme.

Si un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé ?

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

Date de péremption

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée après EXP sur la boîte et la plaquette.

La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

Ce médicament n'exige pas de précautions particulières de conservation.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé ?

La substance active est :

La substance active est le risédronate monosodique. Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg de risédronate monosodique (équivalent à 69,6 mg d'acide risédronique).

Les autres composants sont :

Noyau : crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

Pelliculage: hypromellose, macrogol, hyprolose, dioxyde de silice, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172).

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que ACTONEL 75 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?

Ce médicament se présente sous forme de comprimé pelliculé rose, ovale avec les lettres « RSN » écrites sur une face et « 75 mg » sur l'autre, boîtes de 2, 4, 6 et 8 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire

WARNER CHILCOTT FRANCE
163/165 QUAI AULAGNIER
92600 ASNIERES SUR SEINE

Exploitant

WARNER CHILCOTT FRANCE
163/165 QUAI AULAGNIER
92600 ASNIERES SUR SEINE

Fabricant

PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS GERMANY
DR. OTTO RÖHM – STRASSE, 2-4
64331 WEITERSTADT
ALLEMAGNE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants:

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le {date}.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.