

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Risédrionate monosodique..... 35,0 mg
Equivalent à acide risédronique 32,5 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipients : chaque comprimé pelliculé contient du lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, légèrement orangé, ovale, avec RSN inscrit sur une face et 35 mg sur l'autre.

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

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.

L'alimentation interfère avec l'absorption du risédronate monosodique. Afin d'obtenir une absorption optimale, les patients 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.

Les patients doivent être informés que s'ils oublient une prise d'ACTONEL 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 d'ACTONEL doit être avalé entier, sans être croqué et sans le laisser fondre dans la bouche.

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

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.

Sujets âgés : aucun ajustement de la posologie 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 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).

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 de 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 (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 monosodique), chez les patients très âgés (> 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 patients qui ont des antécédents de troubles oesophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange oesophagienne (ex : sténose ou achalasie) ;
- chez les patients 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 monosodique est prescrit à des patients avec des problèmes gastro-intestinaux proximaux ou oesophagiens, récents ou toujours actifs.

Le prescripteur doit insister auprès des patients 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 ils présentent des symptômes d'irritation oesophagienne tels que dysphagie, odynophagie, douleur rétrosternale ou brûlures épigastriques nouvelles ou aggravées doit être donnée aux patients.

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 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 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 bisphosphonates 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 pourrait aggraver la situation. 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.

Ce médicament contient du lactose. Les patients ayant une intolérance héréditaire au galactose, une déficience en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

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'acide acétylsalicylique ou des AINS.

Dans les études de phase III du risédronate monosodique en prise hebdomadaire chez les femmes ménopausées, respectivement 57 % et 40 % des patientes ont utilisé de l'acide acétylsalicylique ou des AINS. Parmi les utilisatrices régulières d'acide acétylsalicylique ou d'AINS (≥ 3 jours par semaine), l'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux hauts a été identique chez les patientes traitées par le 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).

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 d'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 par rapport au groupe risédronate monosodique 5 mg) : troubles gastro-intestinaux (1,6 % vs. 1,0 %) et douleurs (1,2 % vs. 0,8 %).

Dans une étude clinique d'une durée de 2 ans, chez des hommes ostéoporotiques, la tolérance et la sécurité d'emploi globales ont été similaires entre les groupes traitement et placebo. Les effets indésirables correspondent à ceux précédemment décrits chez les femmes ménopausées.

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 depuis la commercialisation (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 au 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 : 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-ostéoclastique, anti-résorptive, augmentant la masse osseuse et la force biomécanique de façon dose-dépendante. L'activité du risédronate monosodique a été confirmée par mesure des 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 ACTONEL 35 mg et ACTONEL 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 24^{ème} mois.

Traitement de l'ostéoporose postménopausique

Les facteurs de risque fréquemment associés au développement de l'ostéoporose postménopausique sont essentiellement : masse osseuse basse, densité minérale osseuse basse, ménopause précoce, 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 d'ACTONEL 35 mg (n=485) et d'ACTONEL 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=3661) 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 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 niveau du 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, 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 $\leq -2,5$ 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 monosodique 2,5 et 5 mg combinés : 3,8 %, dans le groupe placebo : 7,4 %).
- Les données suggèrent que cette protection est 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.
- Le risédronate monosodique 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 supprimeur 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'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 oesophagien 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 6^{ème} 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 antifracturaire 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption après une prise orale est relativement rapide ($t_{max} \approx 1$ 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.

Élimination

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 :

Sujets âgés : un ajustement posologique n'est pas nécessaire.

Utilisateurs d'acide acétylsalicylique/AINS : parmi les utilisateurs réguliers d'acide acétylsalicylique ou d'AINS (≥ 3 jours par semaine), l'incidence des effets indésirables de type gastro-intestinal supérieur est identique chez les patients traités par risédronate monosodique et les sujets 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 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 A, stéarate de magnésium.

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

1, 2, 4, 10, 12 (3 x 4) ou 16 (4 x 4) comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC transparent/Aluminium).

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

- 361 577-1 : 4 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).
- 366 668-5 : 3 x 4 comprimés pelliculés 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

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Etui carton.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé

Risédrionate monosodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Risédrionate monosodique..... 35,0 mg

Equivalent à acide risédronique 32,5 mg

Pour un comprimé pelliculé.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : lactose.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé.

Boîte de 4 ou 12 comprimés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

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

Pas de précaution particulière de conservation.

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

Sans objet.

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 THERMOUSOUES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes thermoformées (PVC transparent/Aluminium).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé

Risédrionate monosodique

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

Titulaire

WARNER CHILCOTT FRANCE

Exploitant

WARNER CHILCOTT FRANCE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4
Date : <input type="text"/>	Date : <input type="text"/>	Date : <input type="text"/>	Date : <input type="text"/>

Indiquez le jour de votre choix pour la prise de ce médicament

Lun.	Mar.	Mer.	Jeu.	Ven.	Sam.	Dim.
------	------	------	------	------	------	------

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 35 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 35 mg, comprimé pelliculé et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé ?
3. Comment prendre ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé ?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST-CE QUE ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

ACTONEL 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 moins solide, plus fragile et plus susceptible de casser lors d'une chute ou d'une tension.

L'ostéoporose peut également se produire chez l'homme du fait de nombreuses causes telles que l'âge et/ou faible taux de l'hormone mâle, la testostérone.

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 patients ostéoporotiques n'ont pas de symptômes et vous pouvez même ne pas savoir que vous l'êtes.

DANS QUEL CAS ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé EST-IL UTILISÉ ?

Le traitement de l'ostéoporose :

- Chez les femmes ménopausées, même si l'ostéoporose est sévère. Il réduit le risque de fracture des vertèbres et de la hanche.
- Chez les hommes.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique au risédronate monosodique ou à l'un des autres composants d'ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé (voir rubrique 6, paragraphe « Que contient ACTONEL 35 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 35 mg, comprimé pelliculé :

- Si vous ne pouvez pas rester redressé (assis 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 votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres (comme le lactose).
- Si vous avez ou avez eu des douleurs, des gonflements ou des engourdissements de la mâchoire, une sensation de mâchoire lourde ou la perte d'une dent.
- Si vous suivez un traitement dentaire ou prévoyez de subir une intervention dentaire, prévenez votre dentiste que vous êtes traité 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 »).

ACTONEL peut être utilisé pour traiter les femmes ménopausées ou les hommes.

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 35 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 35 mg, comprimé pelliculé »).

ACTONEL peut être utilisé uniquement pour traiter les femmes ménopausées ou les hommes.

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

Informations importantes concernant certains composants d'ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé :

ACTONEL contient une faible quantité de lactose (voir paragraphe « Prenez des précautions particulières et parlez-en à votre médecin AVANT de prendre ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé »).

3. COMMENT PRENDRE ACTONEL 35 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 35 mg, comprimé pelliculé comme votre médecin vous l'a prescrit. Demandez l'avis de votre médecin en cas d'incertitude.

Posologie usuelle

Prenez UN comprimé d'ACTONEL 35 mg (35 mg de risédronate monosodique) une fois par semaine.

Choisissez le jour de la semaine qui vous convient le mieux. Prenez alors ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé une fois par semaine, le jour choisi.

Pour votre confort, et pour que vous puissiez prendre votre comprimé le bon jour chaque semaine, les conditionnements d'ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé offrent une particularité.

Un espace adapté est laissé au dos de la plaquette. Inscrivez le jour de la semaine que vous avez choisi pour prendre ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé. Puis, écrivez les dates de prise des comprimés.

QUAND prendre le comprimé d'ACTONEL ?

Prenez ACTONEL 35 mg au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, des autres médicaments ou boissons (autre que de l'eau plate faiblement minéralisée) de la journée.

COMMENT prendre le comprimé d'ACTONEL ?

- Prenez le comprimé en position redressée (assis ou debout) afin d'éviter les brûlures d'estomac.
- Avalez le comprimé avec un grand verre d'eau plate (≥ 120 ml).
- Avalez-le en entier. Ne le croquez pas, ne le sucez pas.

- Ne vous allongez pas pendant les 30 minutes suivant la prise de votre comprimé.

Votre médecin vous informera si vous avez besoin d'une supplémentation en calcium et 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 35 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 35 mg, comprimé pelliculé :

Si vous avez oublié de prendre votre comprimé au jour choisi, prenez le comprimé dès que vous vous apercevez de cet oubli. Revenez ensuite à la prise une fois par semaine, au jour initialement choisi.

Ne PRENEZ PAS de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oubliée de prendre.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre ACTONEL 35 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 35 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 35 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 35 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 35 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 35 mg, comprimé pelliculé ?

La substance active est :

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

Les autres composants sont :

Noyau : lactose monohydraté, crospovidone A, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline.

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

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que ACTONEL 35 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?

Les comprimés pelliculés d'ACTONEL 35mg sont légèrement orangés et ovales, avec « RSN » inscrit sur une face et « 35 mg » sur l'autre.

Ils se présentent sous plaquettes thermoformées ; boîte de 1, 2, 4, 10, 12 ou 16.

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.