

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

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 : chaque comprimé pelliculé contient 120,0 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé 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

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 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.

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

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité du risédronate monosodique n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents.

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.

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.

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 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 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.

En raison de la présence de lactose, son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

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) peuvent 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. 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 reproductive (voir rubrique 5.3.). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

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 événements 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 événements indésirables versus placebo notée entre parenthèse) :

- 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 ($< 1/10000$),
- inconnu (ne peut être estimé à partir des données disponibles).

Explorations (hepatobilaire)

Rares: anomalie des tests hépatiques*

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%), 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%)

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 %)

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 visuels : iritis, uvéite

Atteinte de la peau et des tissus sous-cutanés

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

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs : ostéonécrose de la mâchoire.

Troubles du système immunitaire

Réaction anaphylactique

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**.

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. 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 24^{ème} mois.

Traitement de l'ostéoporose postménopausique

Un nombre de facteurs de risque est fréquemment associé au développement de l'ostéoporose postménopausique: 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) 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 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 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'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 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.

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 acétyl salicylique 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.

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 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 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: 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

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, 16, 28, 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC)

1, 2, 4, 10, 12, 16, 28, 84 comprimés en flacon (PE)

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

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 494 567-7 ou 34009 494 567 7 2 : 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (Aluminium/PVC).
- 494 568-3 ou 34009 494 568 3 3 : 2 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).
- 494 570-8 ou 34009 494 570 8 3 : 4 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).
- 494 571-4 ou 34009 494 571 4 4 : 10 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).
- 494 572-0 ou 34009 494 572 0 5 : 12 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).
- 578 419-9 ou 34009 578 419 9 7 : 16 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).
- 578 420-7 ou 34009 578 420 7 9 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).
- 578 421-3 ou 34009 578 421 3 0 : 84 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC).

- 494 573-7 ou 34009 494 573 7 3 : 1 comprimé pelliculé en flacon (PE).
- 494 574-3 ou 34009 494 574 3 4 : 2 comprimés pelliculés en flacon (PE).
- 494 576-6 ou 34009 494 576 6 3 : 4 comprimés pelliculés en flacon (PE).
- 494 577-2 ou 34009 494 577 2 4 : 10 comprimés pelliculés en flacon (PE).
- 494 578-9 ou 34009 494 578 9 2 : 12 comprimés pelliculés en flacon (PE).
- 578 423-6 ou 34009 578 423 6 9 : 16 comprimés pelliculés en flacon (PE).
- 578 424-2 ou 34009 578 424 2 0 : 28 comprimés pelliculés en flacon (PE).
- 578 425-9 ou 34009 578 425 9 8 : 84 comprimés pelliculés en flacon (PE).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT 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

Etui carton/Flacon (PE)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RISEDRONATE SANDOZ 35 mg, comprimé pelliculé

Risédrionate monosodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipient à effet notoire : Lactose

Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

comprimé pelliculé

Boîte de 1, 2, 4, 10, 12, 16, 28, 84 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

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

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

Exploitant

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92593 LEVALLOIS-PERRET

Fabricant

Sans objet.

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

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 THERMOUSOUES

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquette thermoformée (PVC/aluminium)

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

RISEDRONATE SANDOZ 35 mg, comprimé pelliculé

Risédrionate monosodique

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

Titulaire

SANDOZ

Exploitant

Sans objet

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Sans objet.

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

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

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

Classe pharmacothérapeutique

RISEDRONATE SANDOZ 35 mg, comprimé pelliculé fait partie d'un groupe de médicaments non-hormonaux appelés bisphosphonates, utilisés dans le traitement de maladies des os.

Indications thérapeutiques

RISEDRONATE SANDOZ 35 MG, comprimé pelliculé est utilisé pour 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.
- Les hommes.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER RISEDRONATE SANDOZ 35 mg, comprimé pelliculé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

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

- si vous êtes allergique au risédronate monosodique ou à l'un des autres constituants de RISEDRONATE SANDOZ 35 mg, comprimé pelliculé (voir rubrique 6. « Informations supplémentaires »),
- si vous avez un taux de calcium dans le sang inférieur à la normale,
- si vous êtes enceinte,
- si vous allaitez,

- si vous avez des problèmes rénaux graves.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Faites attention avec RISEDRONATE SANDOZ 35 mg, comprimé pelliculé dans les cas suivants et prévenez votre médecin :

- si vous ne pouvez pas rester assis ou debout pendant au moins 30 minutes;
- si vous présentez des anomalies du métabolisme osseux ou minéral (absorption, conversion, excrétion)
 - un manque de Vitamine D,
 - des anomalies des hormones parathyroïdiennes,

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, tels que des douleurs ou des difficultés lors de prise alimentaire;
- si vous avez eu ou avez des douleurs, gonflement ou engourdissement de la mâchoire ou une « impression de mâchoire lourde » ou si vous perdez une dent.
- si vous recevez des soins dentaires ou si vous prévoyez de subir une intervention dentaire, prévenez votre dentiste que vous êtes traité par RISEDRONATE.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité du risédronate monosodique n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments :

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

Les médicaments contenant un de ces éléments peuvent réduire l'effet de RISEDRONATE 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 votre comprimé de Risédronate

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

Il est important de NE PAS PRENDRE RISEDRONATE 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 en même temps que des produits laitiers (comme le lait) qui contiennent du calcium.

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

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

NE PRENEZ PAS RISEDRONATE si vous pensez être enceinte, si vous êtes enceinte, prévoyez de l'être ou si vous allaitez.

Le risque potentiel de prise du risédronate monosodique pendant la grossesse est inconnu.

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

Sportifs

Sportifs

Sans objet.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

RISEDRONATE SANDOZ 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 de RISEDRONATE SANDOZ 35 mg, comprimé pelliculé :

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez votre médecin avant de prendre ce médicament.

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

La dose habituelle est d'1 comprimé, 1 fois par semaine.

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

Mode et voie d'administration

Prenez RISEDRONATE SANDOZ 35 mg, comprimé pelliculé

- **le matin**, au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, des autres médicaments ou boissons de la journée.
- 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
- Ne le croquez pas, ne le sucez pas.
- Ne vous allongez pas pendant les 30 minutes suivant la prise de votre comprimé, ne croquez ou ne sucez pas le comprimé

Votre médecin vous informera si vous avez besoin d'un apport en calcium ou en vitamine.

Durée du traitement

La durée de traitement sera décidée par votre médecin

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus de RISEDRONATE SANDOZ 35 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :

Boire un grand verre de lait, et appelez immédiatement un médecin si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû.

Si vous oubliez de prendre RISEDRONATE SANDOZ 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.

Sans objet.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre RISEDRONATE SANDOZ 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.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, RISEDRONATE SANDOZ 35 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

Arrêtez de prendre RISEDRONATE SANDOZ et prévenez votre médecin immédiatement si vous avez eu l'un des effets indésirables suivants :

- Gonflement important des tissus (réaction angioedémateuse), caractérisé par :
 - un gonflement du visage, des lèvres et de la langue et/ou de la gorge,
 - des difficultés à avaler,
 - une urticaire et des difficultés à respirer.
- graves réactions cutanées évoluant en cloques sous la peau.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous avez eu l'un de ces effets indésirables :

- inflammation des yeux, généralement accompagnée de douleur, rougeur et sensibilité à la lumière,
- ostéonécrose de la mâchoire associée à une guérison retardée et une infection, en général suivie d'une extraction dentaire,
- symptômes œsophagiens tels que des douleurs lorsque vous avalez, des difficultés à avaler, des douleurs dans la poitrine ou des brûlures d'estomac.

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, 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 ulcère de l'œsophage entraînant :
 - des difficultés ou des douleurs pour avaler
 - inflammation de l'estomac ou du duodénum (tube reliant l'estomac aux intestins).
- Inflammation de l'œil entraînant des yeux rouges, douloureux, avec des troubles possibles de la vision.

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

- Inflammation de la langue avec gonflement et parfois douleur
- Rétrécissement de l'œsophage.
- Anomalies des tests sanguins de la fonction hépatique
- Diminution des taux de calcium ou de phosphate dans le sang.

Ces variations sont la plupart du temps de faible amplitude, se produisent en début de traitement et n'entraînent aucun symptôme.

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

5. COMMENT CONSERVER RISEDRONATE SANDOZ 35 mg, comprimé pelliculé ?

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

Date de péremption

Ne pas utiliser RISEDRONATE SANDOZ 35 mg, comprimé pelliculé après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

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

Sans objet.

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 RISEDRONATE SANDOZ 35 mg, comprimé pelliculé ?

La substance active est :

Risédrionate monomonosodique 35,0
mg

Equivalent à acide risédronique 32,5 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Les autres composants sont :

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).

Forme pharmaceutique et contenu

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

Les comprimés pelliculés de RISEDRONATE SANDOZ 35 mg, sont ovales, oranges, arrondis sur les faces inférieure et supérieure avec une gravure « 35 » sur une face.

Boîtes de 1, 2, 4, 10, 12, 16, 28, ou 84 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) ou en flacon (PE).

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

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

Exploitant

SANDOZ

49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92593 LEVALLOIS-PERRET

Fabricant

LEK PHARMACEUTICALS D.D

VEROVSKOVA 57
1526 LJUBLJANA
SLOVENIE

OU

LEK S.A

UL. DOMANIEWSKA 50 C
02-672 WARSZAWA
POLOGNE

OU

LEK S.I.

TRIMLINI 2D
9220 LENDAVAL
SLOVENIE

OU

SALUTAS PHARMA GMBH

OTTO-VON-GUERICKE-ALLEE 1
39179 BARLEBEN
ALLEMAGNE

OU

SALUTAS PHARMA GMBH

DIESELSTRASSE 5
70839 GERLINGEN
ALLEMAGNE

OU

S.C. SANDOZ S.R.L.

7A LIVEZENI STREET, 540472,
TARGU MURES,
JUD MURES
ROUMANIE

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.