

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI, comprimé pelliculé et granulés effervescents

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour un comprimé pelliculé.

Calcium 1000 mg
Sous forme de carbonate de calcium 2500 mg
Cholecalciférol (vitamine D3) 880 UI (22 microgrammes)

Pour un sachet de granulés effervescents.

Excipients :

Chaque comprimé pelliculé contient du lactose.

Chaque sachet de granulés effervescents contient du potassium (163 mg), du saccharose, de l'huile de soja et du sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

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

Granulés effervescents.

Granulés effervescents blancs.

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).

ACTONELCOMBI est uniquement destiné aux patientes pour lesquelles la quantité de calcium et de vitamine D3 apportée est adaptée.

4.2. Posologie et mode d'administration

L'unité de conditionnement hebdomadaire est constituée d'1 comprimé pelliculé de risédronate monosodique 35 mg et de 6 sachets de granulés effervescents de calcium/vitamine D3 dans une même boîte.

Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé de risédronate monosodique 35 mg le premier jour suivi d'un sachet de calcium/vitamine D3 par jour les 6 jours suivants. Cette séquence hebdomadaire est ensuite répétée chaque semaine, en commençant par un comprimé de risédronate monosodique 35 mg.

Risédrionate monosodique 35 mg (comprimé légèrement orangé):

Le comprimé de risédronate monosodique 35 mg doit être pris par voie orale, le même jour chaque semaine.

L'alimentation interfère avec l'absorption du risédronate monosodique. Afin d'obtenir une absorption optimale, les patientes doivent prendre le comprimé d'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.

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

Le comprimé de risédronate monosodique 35 mg doit être avalé en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate (≥ 120 ml) pour faciliter le transit jusqu'à l'estomac. Les patientes ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé ([voir rubrique 4.4](#)).

Calcium/vitamine D3 (sachet) :

Le sachet de Calcium/vitamine D3 doit être pris chaque jour pendant 6 jours en commençant le lendemain de la prise du comprimé de risédronate monosodique 35 mg. Le contenu de chaque sachet doit être versé dans un verre d'eau, agité et bu immédiatement une fois l'effervescence terminée.

Les patientes doivent être informées que si elles oublient une prise de risédronate monosodique 35 mg, elles doivent la prendre le lendemain matin en respectant la posologie. Dans ce cas particulier, les patientes doivent donc prendre leur sachet de calcium vitamine D3 le lendemain.

Les patientes doivent être informées qu'elles ne doivent jamais prendre le comprimé et le sachet le même jour.

Les patientes doivent être informées que si elles oublient une prise de calcium/vitamine D3, elles doivent continuer de prendre un sachet chaque jour à partir du jour où elles se sont aperçues de leur oubli.

Les patientes doivent être informées qu'elles ne doivent pas prendre deux sachets le même jour. Tout sachet de calcium/vitamine D3 non utilisé à la fin du cycle hebdomadaire ne doit pas être utilisé.

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 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 patientes ayant une insuffisance rénale légère à modérée. L'administration de risédronate et de calcium/vitamine D3 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 : La sécurité et l'efficacité d'ACTONELCOMBI n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent.

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

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 (en particulier à l'huile de soja).
- Hypocalcémie ([voir rubrique 4.4](#)).
- Hypercalcémie.
- Hypercalciurie.
- Maladies et/ou conditions (telles que l'immobilisation prolongée) associées à une hypercalcémie et/ou une hypercalciurie.
- Néphrolithiase.
- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Hypervitaminose D.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Risédrionate monosodique :

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 du risédronate monosodique et ne doivent pas être pris en même temps (voir rubrique 4.5). Les comprimés de risédronate monosodique (comprimé légèrement orangé) doivent être pris au moins 30 minutes avant le premier repas de la journée, avant d'autres médicaments ou boissons (voir rubrique 4.2).

L'efficacité des bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique est liée à la présence d'une Densité Minérale Osseuse (DMO) basse (Tscore au niveau de la hanche ou du rachis lombaire < 2,5 déviations standards (DS) et/ou d'une fracture prévalente.

Un âge avancé 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 patientes très âgées (> 80 ans), sont limitées (voir rubrique 5.1).

Les bisphosphonates ont été associés à des œsophagites, des gastrites, des ulcères œsophagiens et gastroduodénaux. Par conséquent, une prudence devra être de mise:

- chez les patientes qui ont des antécédents de troubles œsophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange œsophagienne (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 monosodique est prescrit à des patientes avec des problèmes gastro-intestinaux proximaux ou œsophagiens, 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 œsophagienne. L'information de consulter si elles présentent des symptômes d'irritation œsophagienne 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 ACTONELCOMBI. Les autres troubles du métabolisme osseux (par exemple, dysfonctionnement parathyroïdien, hypovitaminose D) et minéral doivent être traités avant l'initiation du traitement par ACTONELCOMBI.

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou 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 ostéoporotiques 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 patientes présentant des facteurs de risques 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 bénéfique/risque.

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

Chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère à modérée, ou des antécédents d'hypercalciurie d'origine absorptive ou rénale, de néphrocalcinose, de lithiase rénale, ou une hypophosphatémie, une analyse régulière des taux sériques et urinaires de calcium et de phosphates doivent être réalisées.

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

Carbonate de calcium/vitamine D3

La vitamine D3 doit être utilisée avec précaution chez les patientes présentant une insuffisance rénale, sous surveillance du bilan phosphocalcique. Le risque de calcifications des tissus mous doit être pris en considération. Chez les patientes présentant une insuffisance rénale sévère, la vitamine D sous forme de cholécalférol n'est pas métabolisée normalement et d'autres formes de la vitamine D doivent être utilisées (voir rubrique 4.3).

En cas de traitement de longue durée, il est justifié de contrôler la calcémie, la calciurie et la fonction rénale par le dosage de la créatinine sérique. Cette surveillance est particulièrement importante chez les patientes âgées en cas de traitement concomitant par digitaliques ou diurétiques (voir rubrique 4.5) et chez les patientes à risque élevé de lithiase. Si la calciurie excède 7,5 mmol/24 heures (300 mg/24 heures), la dose doit être réduite ou le traitement interrompu.

En cas d'hypercalcémie ou d'altération de la fonction rénale, la dose doit être réduite ou le traitement par calcium/vitamine D3 interrompu.

Il faut tenir compte de la dose de vitamine D3 dans le sachet lors de toute autre prescription de médicaments contenant de la vitamine D. Toute administration supplémentaire de calcium ou de vitamine D se fera sous stricte surveillance médicale. Dans de tels cas, il est nécessaire de surveiller régulièrement la calcémie et la calciurie.

Les sachets de calcium vitamine D3 doivent être utilisés avec prudence chez les patientes atteintes de sarcoidose, en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patientes, il faut surveiller la calcémie et la calciurie

Les sachets de calcium vitamine D3 doivent être utilisés avec précaution chez les patientes immobilisées, atteintes d'ostéoporose, en raison de l'augmentation du risque d'hypercalcémie.

Le traitement par calcium vitamine D3 doit être interrompu en cas d'immobilisation prolongée et ne doit être repris que lorsque la patiente redevient mobile.

Ce médicament contient du sorbitol et du saccharose. Les patientes ayant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose - galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient du potassium. Ce médicament contient 163 mg de potassium par sachet. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aîne, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la survenue de la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire.

Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

Durant le traitement par bisphosphonates, les patients doivent être informés que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

ACTONEL doit être administré avec précaution chez les patients ayant ou ayant eu récemment des problèmes œsophagiens ou gastro-intestinaux hauts (y compris l'œsophage de Barrett).

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

Riséronate monosodique

Aucune étude spécifique d'interactions n'a été réalisée. Cependant aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été observée lors des 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'aspirine ou des AINS. Parmi les utilisatrices régulières d'acide acétylsalicylique ou d'AINS (≥ 3 jours par semaine), l'incidence des effets secondaires digestifs hauts a été identique chez les patientes traitées par le risédronate monosodique et les sujets contrôles.

Si nécessaire, le risédronate monosodique peut être utilisé en association à un traitement œstrogénique 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 systématiquement métabolisé, n'entraîne pas d'induction enzymatique du cytochrome P450 et a un faible taux de fixation aux protéines.

Calcium/vitamine D3

Les diurétiques thiazidiques réduisent l'excrétion urinaire du calcium. Du fait du risque accru d'hypercalcémie, une surveillance régulière de la calcémie doit être instaurée lors du traitement concomitant par des diurétiques thiazidiques.

Les corticoïdes par voie systémique réduisent l'absorption de calcium. Lors du traitement concomitant par corticoïdes, il peut être nécessaire d'augmenter la dose de calcium.

Le carbonate de calcium peut interférer avec l'absorption de tétracyclines administrées de façon concomitante.

Pour cette raison, les tétracyclines doivent être administrées au moins deux heures avant ou quatre à six heures après la prise orale de carbonate de calcium/vitamine D3.

L'hypercalcémie peut augmenter la toxicité des digitaliques ou autres glucosides cardiotoniques (risque de troubles du rythme) durant le traitement par calcium associé à de la vitamine D3. Une surveillance de l'ECG et de la calcémie doit être mise en place chez ces patientes.

Si du fluorure de sodium est utilisé de façon concomitante, il doit être administré au moins 3 heures avant la prise de carbonate de calcium/vitamine D3, en raison d'une réduction possible de l'absorption gastro-intestinale.

L'acide oxalique (présent dans les épinards et la rhubarbe) et l'acide phytique (présent dans les céréales complètes) peuvent inhiber l'absorption du calcium par la formation de composés insolubles avec les ions calcium. La patiente ne doit pas prendre de calcium dans les deux heures suivant la prise d'aliments à fortes teneurs en acide oxalique et acide phytique.

Le traitement simultané par résines échangeuses d'ions comme la cholestyramine ou par des laxatifs comme la paraffine peut réduire l'absorption gastro-intestinale de la vitamine D.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Riséronate monosodique :

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. Des études chez l'animal ont montré qu'une faible proportion de risédronate monosodique passe dans le lait. Le risédronate monosodique ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitant.

Carbonate de calcium/vitamine D3

Pendant la grossesse, la dose journalière ne doit pas excéder 1500 mg de calcium et 600 UI de cholécalciférol (15 µg de vitamine D3).

Il n'y a pas de données sur la tératogénéicité de la vitamine D à dose thérapeutique chez l'homme. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la fonction reproductrice à dose élevée de vitamine D.

Chez les femmes enceintes, le surdosage en calcium et en vitamine D doit être évité car l'hypercalcémie permanente peut affecter le développement du fœtus. Le calcium et la vitamine D3 passent dans le lait maternel. Le carbonate de calcium 2500 mg/vitamine D3 880 UI granulés effervescents en sachet-dose ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitant

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

ACTONEL n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Riséronate monosodique :

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 ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$).

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 %).

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, 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 %).

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.

Très rare : ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la classe des biphosphonates).

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.

Carbonate de calcium/vitamine D3

Les effets indésirables sont repris ci-dessous, classés selon les systèmes d'organes et la fréquence, selon la convention suivante: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$; $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1\ 000$; $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$; $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents : hypercalcémie et hypercalciurie.

Troubles gastro-intestinaux

Rares : constipation, flatulence, nausées, douleurs abdominales et diarrhées.

Affections cutanées et sous-cutanées

Rares : prurit, rash et urticaire.

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés (fréquence rare) : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet de classe des bisphosphonates).

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9. Surdosage

Risédrone monosodique :

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

En cas de 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 antiacides contenant du magnésium, du calcium ou de l'aluminium doivent être administrés. En cas de surdosage important, un lavage gastrique peut être envisagé pour éliminer le risédronate monosodique non absorbé.

Carbonate de calcium/vitamine D3 :

Un surdosage peut mener à une hypervitaminose, une hypercalciurie et une hypercalcémie. Les symptômes d'hypercalcémie peuvent inclure une anorexie, une sensation de soif, des nausées, des vomissements, une constipation, des douleurs abdominales, des crampes musculaires, de la fatigue, des troubles psychiques, une polydipsie, une polyurie, des douleurs osseuses, une néphrocalcinose, des calculs rénaux et dans les cas sévères, des arythmies cardiaques. L'extrême hypercalcémie peut mener au coma et à la mort.

Un taux élevé persistant de calcium peut mener à des lésions rénales irréversibles et à des calcifications des tissus mous.

Traitement de l'hypercalcémie :

Le traitement par le calcium doit être interrompu. Les traitements par diurétiques thiazidiques, lithium, vitamine A, vitamine D3 et glucosides cardiotoniques doivent aussi être arrêtés. Un lavage d'estomac doit être pratiqué chez les patientes inconscientes. Une réhydratation, et selon la sévérité, un traitement isolé ou combiné par diurétique de l'anse, bisphosphonate, calcitonine et corticostéroïde peut être instauré.

Les électrolytiques sériques, la fonction rénale et la diurèse doivent être surveillés. Dans les cas sévères, l'ECG et la pression veineuse centrale doivent être contrôlés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : BISPHOSPHONATES, combinaisons code ATC : M05BB04

Riséronate monosodique

Le risédronate monosodique est un pyridinyl bisphosphonate qui se fixe à l'hydroxyapatite de l'os 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 résistance biomécanique de façon dose-dépendante.

L'activité du risédronate monosodique a été confirmée par la mesure des marqueurs biochimiques du remodelage osseux lors d'études pharmacodynamiques et cliniques.

Dans les études chez des femmes ménopausées, la baisse des marqueurs biochimiques du remodelage osseux a été observée après 1 mois de traitement et a atteint un nadir en 3 à 6 mois. Les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été comparables avec le risédronate monosodique 35 mg et le risédronate monosodique 5 mg/jour à 12 mois.

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

Les facteurs de risque fréquemment associés à la survenue d'une ostéoporose post-ménopausique 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 Densité Minérale osseuse (DMO) au niveau lombaire, l'équivalence du risédronate monosodique 35 mg (n=485) et du risédronate monosodique 5 mg/jour (n=480) a été démontrée dans une étude multicentrique, en double-aveugle, d'une durée d'un 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 fractures de hanche ont été estimés par une analyse de type « délai 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 de 11,3 % et 18,1 %, 16,3 % et 29,0 % sous placebo respectivement).

L'efficacité du traitement a été observée dès la fin de la première année de traitement. 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 col fémoral ou un T-score < 2,5 DS (NHANES III) et 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 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 réduit le risque de fractures de hanche de 46 % par rapport au 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, indiquent 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 au placebo au niveau du rachis lombaire, du col du fémur, du trochanter et du poignet et maintient 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 biopsies osseuses réalisées chez des femmes ménopausées traitées quotidiennement par 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 l'absence 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 patients 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.

Carbonate de calcium/vitamine D3 :

En cas de carence en calcium, la supplémentation calcique orale favorise la reminéralisation du squelette.

La vitamine D3 augmente l'absorption intestinale du calcium.

L'administration de calcium et de vitamine D3 corrige l'hyperparathyroïdie secondaire au déficit en calcium, provoquant une augmentation de la résorption osseuse.

Une étude clinique réalisée chez des patients institutionnalisés, déficients en vitamine D, a montré que la prise quotidienne des granulés effervescents de calcium 1000 mg/880 UI cholécalciférol durant 6 mois a normalisé le taux du métabolite 25 hydroxylé de vitamine D3 et réduit l'hyperparathyroïdie secondaire.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Riséronate monosodique :

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 orale moyenne du comprimé est de 0,63 % mais elle 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'homme. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 24 %.

Métabolisme : Aucun signe de métabolisme systémique du riséronate monosodique n'a été retrouvé.

Élimination : Environ 50 % d'une dose orale de riséronate monosodique est éliminée dans les urines en 24 heures et 85 % d'une dose intraveineuse sont retrouvés dans les urines 28 jours après. 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 riséronate 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 secondaires gastro-intestinaux hauts est identique chez les patients traités par riséronate monosodique et les sujets contrôle.

Carbonate de calcium :

Absorption : Durant la dissolution, le sel de calcium contenu dans les granulés effervescents se transforme en citrate de calcium. Le citrate de calcium est bien absorbé, environ 30 % à 40 % de la dose ingérée.

Distribution et métabolisme : 99 % du calcium corporel est concentré dans la structure dure des os et des dents. Le 1 % restant est présent dans les fluides intra et extracellulaires. Environ 50 % du calcium total du sang est physiologiquement actif sous forme ionisée, environ 10 % du calcium sont complexés au citrate, phosphate et autres anions, les 40 % restants étant fixés aux protéines, principalement l'albumine.

Élimination Le calcium est éliminé dans les fèces, l'urine et les sécrétions sudorales. L'excrétion rénale dépend de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire du calcium.

Vitamine D3 :

Absorption : La vitamine D est facilement absorbée par l'intestin grêle.

Distribution et métabolisme : Le cholécalciférol et ses métabolites circulent dans le sang, liés à une protéine spécifique. Le cholécalciférol est transformé dans le foie par hydroxylation en 25 - hydroxycolécalciferol qui est ensuite métabolisé dans les reins en 1,25 - dihydroxycolécalciferol. Le 1,25 - dihydroxycolécalciferol est le métabolite responsable de l'augmentation de l'absorption du calcium. La vitamine D, qui n'est pas métabolisée, est stockée dans les tissus adipeux et musculaires.

Elimination : La vitamine D est excrétée dans les fèces et l'urine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Risédrone monosodique :

Des études toxicologiques réalisées chez le rat et le chien ont montré des effets hépatotoxiques dose-dépendants sous risédrone monosodique, principalement une augmentation des enzymes hépatiques 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 dose-dépendante a été fréquemment observée chez les rongeurs. Des effets similaires ont également été observés avec d'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 sur 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 de fœtus de rats traités; une hypocalcémie et une mortalité accrue ont également été observées chez certaines femelles gravides autorisées à mettre bas.

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 études de génotoxicité et de carcinogénèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme.

Carbonate de calcium/vitamine D3 :

A des doses supérieures à celles utilisées en thérapeutique humaine, une tératogénicité a été observée dans les études chez l'animal (voir rubrique 4.6). Aucune donnée pertinente supplémentaire n'est disponible pour évaluer la sécurité en sus de ce qui est mentionné dans les autres parties du RCP.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Comprimé pelliculé et granulés effervescents :

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

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

Granulés effervescents :

Acide citrique anhydre, acide malique, gluconolactone, maltodextrine, cyclamate de sodium, saccharine sodique, sorbitol (E420), mannitol (E421), dextrine, gomme arabique, huile essentielle de citron et arôme citron, amidon de riz, carbonate de potassium, α -tocophérol, huile de soja hydrogénée, gélatine, saccharose, amidon de maïs.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Comprimé pelliculé de risédronate monosodique : 5 ans.

Granulés effervescents de calcium/vitamine D3 : 3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Le pack d'ACTONELCOMBI est constitué d'un conditionnement extérieur contenant une ou plusieurs unités hebdomadaires.

Chaque unité hebdomadaire contient :

1 comprimé sous plaquette thermoformée (PVC transparent/Aluminium)

6 sachets (Aluminium laminé/Papier) contenant des granulés effervescents

Différentes présentations :

1 unité hebdomadaire : 1X (1 comprimé pelliculé et granulés effervescents + 6 sachets de granulés effervescents)

2 unités hebdomadaires : 2X (1 comprimé pelliculé et granulés effervescents + 6 sachets de granulés effervescents)

4 unités hebdomadaires : 4X (1 comprimé pelliculé et granulés effervescents + 6 sachets de granulés effervescents)

3X4 unités hebdomadaires : 12X (1 comprimé pelliculé et granulés effervescents + 6 sachets de granulés effervescents)

4X4 unités hebdomadaires : 16X (1 comprimé pelliculé et granulés effervescents + 6 sachets de granulés effervescents)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

TEVA SANTE

100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE

92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 381 303-4 ou 34009 381 303 4 8 : boîte de 1 unité hebdomadaire [1 comprimé sous plaquette thermoformée (PVC transparent/Aluminium) et 6 sachets (Aluminium laminé/Papier) de granulés effervescents].
- 381 304-0 ou 34009 381 304 0 9 : boîte de 2 unités hebdomadaires [2 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC transparent/Aluminium) et 12 sachets (Aluminium laminé/Papier) de granulés effervescents].
- 381 305-7 ou 34009 381 305 7 7 : boîte de 4 unités hebdomadaires [4 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC transparent/Aluminium) et 24 sachets (Aluminium laminé/Papier) de granulés effervescents].
- 382 845-5 ou 34009 382 845 5 3 : boîte de 12 unités hebdomadaires [12 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC transparent/Aluminium) et 72 sachets (Aluminium laminé/Papier) de granulés effervescents].
- 571 238-9 ou 34009 571 238 9 5 : boîte de 16 unités hebdomadaires [16 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC transparent/Aluminium) et 96 sachets (Aluminium laminé/Papier) de granulés effervescents].

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTÉRIEUR OU CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Emballage extérieur

Emballage unité hebdomadaire

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI, comprimé pelliculé et granulés effervescents
Risédrone monosodique et calcium/Cholécalciférol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient :

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

Chaque sachet de granulés effervescents contient :

Calcium..... 1000 mg
Sous forme de carbonate de calcium 2500 mg
Cholécalciférol (vitamine D3)..... 880 UI (22 microgrammes)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chaque comprimé contient du lactose.

Chaque sachet contient du saccharose, du sorbitol, de l'huile de soja hydrogénée et du carbonate de potassium.

Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Emballage extérieur :

Le pack ACTONELCOMBI contient 1, 2, 4, 3 x 4, 4 x 4 unités hebdomadaires.

1 unité hebdomadaire : 1 comprimé + 6 sachets de granulés effervescents

2 unités hebdomadaires : 2 x (1 comprimé + 6 sachets de granulés effervescents)

4 unités hebdomadaires : 4 x (1 comprimé + 6 sachets de granulés effervescents)

3 x 4 unités hebdomadaires : 12 x (1 comprimé + 6 sachets de granulés effervescents)

4 x 4 unités hebdomadaires : 16 x (1 comprimé + 6 sachets de granulés effervescents)

Chaque unité hebdomadaire contient :

1 comprimé de 35 mg de risédronate monosodique (pour le jour 1)

6 sachets de granulés effervescents de calcium et vitamine D3 (pour le jour 2 au jour 7)

Emballage « unité hebdomadaire » :

1 unité hebdomadaire : 1 comprimé + 6 sachets de granulés effervescents

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 VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée 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 précautions particulières 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

TEVA SANTE

100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Exploitant

TEVA SANTE

100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Emballage hebdomadaire :

Jour 1

Choisir un jour dans la semaine pour prendre votre comprimé de risédronate monosodique.

Avalez votre comprimé avec un grand verre d'eau, le matin à jeûn.

Commencez vos activités quotidiennes, sans vous allonger, sans manger, ni boire pendant au moins 30 minutes après la prise de votre comprimé.

Jour 2 à Jour 7

Le jour 2, versez un sachet dans un verre d'eau, mélangez et buvez le contenu lorsque l'effervescence est terminée. Recommandez chaque jour cette opération jusqu'au jour 7.

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 OU LES FILMS THERMOUSOUES

NATURE/TYPE PLAQUETTES / FILMS

Plaquette thermoformée

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTONELCOMBI

Comprimé pelliculé

Risédrionate monosodique (35 mg)

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

TEVA SANTE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

Jour 1

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

Sachet

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

ACTONELCOMBI

Granulés effervescents

Calcium / Vitamine D3 (1000 mg/880 UI)

Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

Le jour X (2, 3, 4, 5, 6 ou 7, versez un sachet dans un verre d'eau, mélangez et buvez le contenu lorsque l'effervescence est terminée. Recommencez chaque jour cette opération jusqu'au jour 7.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Chaque sachet de granulés effervescents contient 1000 mg de calcium sous forme de carbonate de calcium et 880 UI de cholécalférol (vitamine D3).

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI, comprimé pelliculé et granulés effervescents
Risédrone monosodique et carbonate de calcium + cholécalférol

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents ?
3. Comment prendre ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

C'est une association de médicaments contenus dans une boîte renfermant 4 unités hebdomadaires. Chaque unité hebdomadaire contient un comprimé de risédronate monosodique et 6 sachets de calcium/vitamine D3.

Comprimés de risédronate monosodique

Les comprimés contiennent du risédronate monosodique qui appartient à un groupe de médicaments non-hormonaux appelés bisphosphonates, utilisés dans le traitement de maladies des os. Il agit directement sur vos os et les rend plus forts et par conséquent moins susceptibles 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 quand l'os devient plus fragile et plus susceptible de casser lors d'une chute ou d'une compression.

Les vertèbres, la hanche et le poignet sont les principaux sites de fractures, qui peuvent cependant affecter n'importe lequel de vos 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 ne se plaignent pas de symptômes et vous pouvez même ne pas savoir que vous êtes ostéoporotique.

Sachets de calcium/vitamine D3

Les sachets contiennent des granulés effervescents de calcium vitamine D3 qui apportent le calcium et la vitamine D3 dont votre corps a besoin pour renforcer vos os.

ACTONELCOMBI est utilisé pour traiter l'ostéoporose, même dans les cas sévères, chez les femmes ménopausées qui ont également besoin d'un supplément quotidien en calcium et en vitamine D3 après diagnostic médical. Ce traitement réduit le risque de fractures vertébrales et de hanche.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents ?

Ne prenez jamais ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents :

- Si vous êtes allergique au risédronate monosodique, au carbonate de calcium, à la vitamine D3, à la cacahuète, au soja ou à l'un des autres composants de ce médicament (voir rubrique 6. paragraphe « Ce que contient ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents »).
- Si votre médecin vous a dit que vous étiez atteinte de :
 - Hypocalcémie (diminution de la quantité de calcium dans le sang),
 - Hypercalcémie (augmentation de la quantité de calcium dans le sang),
 - Hypervitaminose D (augmentation de la quantité de vitamine D 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, notamment des calculs rénaux.

Avertissements et précautions

Prenez des précautions particulières et parlez-en à votre médecin AVANT de prendre ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents :

- 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 votre médecin vous a dit que vous aviez une intolérance à certains sucres.
- Si vous êtes atteinte d'une maladie appelée sarcoïdose (maladie du système immunitaire touchant plus particulièrement les poumons, à l'origine d'essoufflement et de toux).
- Si vous prenez déjà des suppléments de vitamine D.
- Si vous avez ou avez eu une douleur, un gonflement ou un engourdissement de la mâchoire, une sensation de mâchoire lourde ou si vous perdez une dent.
- Si vous recevez des soins dentaires ou prévoyez de subir une intervention dentaire, prévenez votre dentiste que vous êtes traitée par ACTONELCOMBI.
- Si vous avez eu des problèmes avec l'œsophage (le tube qui relie votre bouche à votre estomac). Si vous avez ressenti des douleurs ou des difficultés à avaler la nourriture ou si vous avez un œsophage de Barrett (une affection associée à des changements dans les cellules qui tapissent l'œsophage inférieur).

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

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou votre infirmier/ère avant de prendre ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents.

Enfants et adolescents

Sans objet.

Autres médicaments et ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents

Comprimés de risédronate monosodique :

Les médicaments contenant un de ces éléments peuvent réduire l'effet d'ACTONELCOMBI 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 ACTONELCOMBI.

Sachets de calcium/vitamine D3 :

Les médicaments contenant du calcium/vitamine D3 sont connus pour interagir avec les médicaments suivants :

- Digitaliques (utilisés pour le traitement des maladies cardiaques).
- Antibiotiques tels que la tétracycline.
- Stéroïdes (tels que la cortisone).
- Fluorure de sodium (utilisé pour renforcer l'email dentaire).
- Diurétiques thiazidiques (utilisés pour éliminer l'eau du corps en augmentant la production d'urine).
- Cholestyramine (utilisée pour traiter les taux élevés de cholestérol dans le sang).
- Laxatifs (comme l'huile de paraffine).

Si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessus, votre médecin vous apportera les informations adaptées.

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents avec des aliments, boissons et de l'alcool

Comprimés de risédronate monosodique :

Il est très important de NE PAS PRENDRE ACTONELCOMBI avec de la nourriture ou des boissons (autres 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 2 « Prise ou utilisation d'autres médicaments »).

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

Sachets de calcium/vitamine D3 :

NE PRENEZ PAS les granulés dissous de calcium/vitamine D3 en même temps que les aliments contenant de l'acide oxalique (épinards et rhubarbe) ou de l'acide phytique (céréales complètes). Prenez les granulés dissous au moins deux heures après avoir mangé un de ces aliments.

Grossesse, allaitement et fertilité

NE PRENEZ PAS ACTONELCOMBI si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez de l'être (voir paragraphe «Ne prenez jamais ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents»). Le risque potentiel associé à la prise du risédronate monosodique chez les femmes enceintes est inconnu.

NE PRENEZ PAS ACTONELCOMBI si vous allaitez (voir paragraphe «Ne prenez jamais ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents»).

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

Sportifs

Sans objet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ACTONELCOMBI n'a pas d'effet connu sur la conduite ou l'utilisation de machines ;

ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents contient du lactose, du sorbitol, du saccharose, de l'huile de soja et du potassium.

Les comprimés contiennent du lactose. Les granulés effervescents contiennent du sorbitol, du saccharose et de l'huile de soja (voir rubrique 2 « Prenez des précautions particulières et parlez-en à votre médecin AVANT de prendre ACTONELCOMBI » et « Ne prenez jamais ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI mg, comprimé pelliculé et granulés effervescents »).

Les granulés effervescents contiennent également du potassium (163 mg/sachet). Ceci doit être pris en compte si vous avez une insuffisance rénale ou si vous suivez un régime en potassium.

3. COMMENT PRENDRE ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

ACTONELCOMBI est un traitement hebdomadaire présenté dans une boîte contenant un comprimé (sous blister) et 6 sachets contenant des granulés effervescents qui doivent être pris d'une manière spécifique. Les instructions posologiques sont au dos de chaque unité hebdomadaire.

Posologie

Prenez toujours ACTONELCOMBI comme votre médecin vous l'a prescrit. Demandez l'avis de votre médecin en cas d'incertitude

Posologie usuelle :

Cycle hebdomadaire :

1^{er} jour (jour 1) : comprimé de risédronate monosodique (comprimé légèrement orangé) ;

Prenez UN comprimé de risédronate monosodique par semaine. Choisissez le jour de la semaine qui vous convient le mieux. Ce sera le 1^{er} jour de votre cycle hebdomadaire. Prenez alors chaque semaine le risédronate monosodique, le jour 1 choisi.

du 2^{ème} au 7^{ème} jour (jour 2 à jour 7) : sachets de calcium vitamine D3 (granulés effervescents)

Débutez le jour suivant la prise de risédronate monosodique. Prenez un sachet de granulés de calcium vitamine D3 chaque jour, les 6 jours suivants.

Tous les 7 jours, commencez une nouvelle unité hebdomadaire, en commençant par le comprimé de risédronate monosodique le jour 1 initialement choisi.

NE PRENEZ PAS votre comprimé de risédronate monosodique et votre sachet le même jour.

QUAND prendre le comprimé ACTONELCOMBI ?

Prenez votre comprimé de risédronate monosodique 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'ACTONELCOMBI ?

Comprimés de risédronate monosodique :

Prenez le comprimé en position redressée (assise ou debout) pour éviter les brûlures de l'œsophage.

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.

Sachets de calcium/vitamine D3 :

Versez le contenu du sachet dans un verre d'eau plate et agitez. Attendez jusqu'à la fin de l'effervescence et buvez la solution.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Sans objet.

Si vous avez pris plus de ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents que vous n'auriez dû :

Comprimés de risédronate monosodique :

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû ou si un enfant a pris ce médicament par accident, boire un grand verre de lait et contacter votre médecin.

Sachets de calcium/vitamine D3 :

Si vous avez pris plus de sachet que vous n'auriez dû ou si un enfant a pris ce médicament par accident contactez votre médecin.

Si vous oubliez de prendre ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI, comprimé pelliculé et granulés effervescents :

Comprimés de risédronate monosodique :

Si vous avez oublié de prendre votre comprimé le jour choisi (jour 1) :

1. Prenez-le le jour où vous vous en apercevez. NE PRENEZ PAS 2 comprimés le même jour pour compenser le comprimé oublié.
2. Le jour suivant, prenez votre sachet de calcium/vitamine D3. NE PRENEZ PAS le comprimé de risédronate monosodique et le sachet le même jour.
3. Continuez de prendre un sachet chaque jour jusqu'à la fin du cycle hebdomadaire.
4. Mettez de côté tout sachet restant dans l'unité hebdomadaire à la fin de chaque cycle hebdomadaire.

Reprenez ensuite un nouveau cycle hebdomadaire prenez un comprimé de risédronate monosodique une fois par semaine le jour choisi initialement.

Sachets de calcium/vitamine D3 :

Si vous avez oublié de prendre votre sachet de calcium/vitamine D3

1. Prenez-le le jour où vous vous en apercevez. NE PRENEZ PAS le sachet le même jour que le comprimé de risédronate monosodique. NE PRENEZ PAS 2 sachets le même jour.
2. Continuez à prendre un sachet chaque jour jusqu'à la fin du cycle hebdomadaire.
3. Mettez de côté tout sachet restant dans l'unité hebdomadaire à la fin de chaque cycle hebdomadaire.

Si vous arrêtez de prendre ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents :

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 ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Comprimés de risédronate monosodique :

Arrêtez de prendre ACTONELCOMBI 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 ACTONELCOMBI »).
- des symptômes œsophagiens 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 1 000) :

- 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 ACTONELCOMBI »), inflammation de l'estomac et du duodénum (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 1 000) :

- 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.
- Fractures inhabituelles de l'os de la cuisse principalement chez les patients traités au long cours pour l'ostéoporose. Contactez votre médecin si vous ressentez une douleur, une faiblesse ou un inconfort au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aîne car cela peut être un signe précoce d'une possible fracture de l'os de la cuisse.

Effets indésirables très rares (moins d'1 patient sur 10 000) :

- Consultez votre médecin si vous présentez des douleurs de l'oreille, des écoulements de l'oreille et/ou une infection de l'oreille. Il pourrait s'agir de signe de lésion osseuse de l'oreille.

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.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents ?

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

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

La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents

Les substances actives sont :

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

Pour un comprimé pelliculé.

Calcium.....	1000 mg
Sous forme de carbonate de calcium.....	2500 mg
Cholecalciférol (vitamine D3).....	880 UI (22 microgrammes)

Pour un sachet de granulés effervescents.

Les autres composants sont :

Comprimé

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

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

Granulés effervescents :

Acide citrique anhydre, acide malique, gluconolactone, maltodextrine, cyclamate de sodium, saccharine sodique, sorbitol (E420), mannitol (E421), dextrine, gomme arabique, huile essentielle de citron et arôme citron, amidon de riz, carbonate de potassium, α -tocophérol, huile de soja hydrogénée, gélatine, saccharose, amidon de maïs.

Qu'est-ce que ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI comprimé pelliculé et granulés effervescents et contenu de l'emballage extérieur

Le pack d'ACTONELCOMBI est constitué d'un emballage extérieur contenant une ou plusieurs unités hebdomadaires.

Chaque unité hebdomadaire contient :

- un comprimé pelliculé de risédronate monosodique, ovale légèrement orangé avec les lettres « RSN » sur une face et « 35mg » sur l'autre face sous plaquette thermoformée.
- 6 sachets de granulés effervescents de calcium/vitamine D3.

Présentations: 1, 2, 4, 12 (3X4) et 16 (4X4) unités hebdomadaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

TEVA SANTE

100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

TEVA SANTE

100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

Fabricant

WARNER CHILCOTT DEUTSCHLAND GMBH
DR OTTO-RÖHM-STR. 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.

À compléter ultérieurement par le titulaire.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

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