

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Risédrionate monosodique..... 5,0 mg
Equivalent à acide risédronique 4,64 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipients : chaque comprimé pelliculé contient du lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, jaune, ovale, avec RSN inscrit sur une face et 5 mg sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

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

Prévention de l'ostéoporose chez les femmes ménopausées à risque élevé d'ostéoporose (voir rubrique 5.1).

Maintient ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées prenant des corticoïdes par voie systémique au long cours (plus de 3 mois) à des doses $\geq 7,5$ mg/jour de prednisone ou d'équivalent prednisone.

4.2. Posologie et mode d'administration

Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé à 5 mg par jour, par voie orale. L'absorption du risédronate monosodique est affectée par la nourriture, aussi, afin d'assurer une absorption adéquate, les patientes doivent prendre ACTONEL :

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

Si la prise avant le petit déjeuner n'est pas pratique, ACTONEL peut être pris entre les repas ou le soir, à la même heure chaque jour, en respectant strictement les instructions suivantes, afin d'assurer la prise d'ACTONEL lorsque l'estomac est vide:

- entre les repas : ACTONEL doit être pris au moins 2 heures avant et au moins 2 heures après tout aliment, boissons (autre que de l'eau plate) ou médicament.
- dans la soirée : ACTONEL doit être pris au moins 2 heures après les derniers aliments, boissons (autres que de l'eau plate) ou médicaments de la journée. ACTONEL doit être pris au moins 30 minutes avant d'aller au lit.
- Si une prise est oubliée, ACTONEL peut être pris avant le petit déjeuner, entre les repas ou dans la soirée selon les instructions détaillées ci-dessus.

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

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

Les patientes ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé (voir rubrique 4.4).

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

Sujets âgés : aucun ajustement posologique n'est nécessaire car la biodisponibilité, la distribution et l'élimination sont identiques chez les sujets âgés (> 60 ans) et chez les sujets plus jeunes.

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

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

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

L'efficacité des bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose est liée à la présence d'une densité minérale osseuse basse (DMO hanche ou vertèbre $\leq -2,5DS$) et/ou d'une fracture prévalente.

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

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

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

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

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

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

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

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

Au cours du traitement, ces patientes doivent éviter si possible toute intervention dentaire invasive. Chez les patientes qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire pourrait aggraver la situation. Chez les patientes nécessitant une intervention dentaire, aucune donnée ne permet de suggérer que l'arrêt du traitement par bisphosphonates réduit le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation de l'état clinique par le médecin traitant doit orienter la prise en charge de chaque patiente, en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

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

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

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

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

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

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

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

4.6. Grossesse et allaitement

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

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

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

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

4.8. Effets indésirables

Le risédronate monosodique a été étudié lors d'essais cliniques de phase III sur plus de 15 000 patients.

Dans ces essais cliniques, la sévérité de la majorité des effets indésirables observés 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 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 ($< 1/10000$)

Troubles du système nerveux central

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

Troubles oculaires

Peu fréquents : Iritis*

Troubles gastro-intestinaux

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

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

Rares : Glossite (< 0,1 % vs 0,1 %), sténose œsophagienne (< 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*

* 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.

Examens biologiques

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

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

Troubles oculaires : iritis, uvéite.

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

Atteinte de la peau et des tissus sous-cutanés

Hypersensibilité et réactions cutanées, incluant angio-oedème, 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 hépatobiliaires

Graves troubles hépatiques. Dans la plupart des cas rapportés, les patients étaient traités avec d'autres produits connus pour causer des troubles hépatiques.

4.9. Surdosage

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bisphosphonates, code ATC: M05 BA07.

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

Le remodelage osseux est réduit alors que l'activité ostéoblastique et la minéralisation osseuse sont préservées.

Dans les études précliniques, le risédronate monosodique a révélé une puissante activité anti-résorptive et anti-ostéoclastique, et a augmenté, de façon dose-dépendante, la masse osseuse et la force biomécanique du squelette. L'activité du risédronate monosodique a été confirmée en mesurant les marqueurs biochimiques du remodelage osseux lors d'études pharmacodynamiques et cliniques. Dans les études chez des femmes ménopausées, les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été observées en 1 mois de traitement et ont atteint un pic maximal en 3 à 6 mois.

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique

Des facteurs de risque fréquemment associés à l'ostéoporose post-ménopausique incluent : masse osseuse basse, densité minérale osseuse basse, existence de fractures antérieures, ménopause précoce, antécédent de tabagisme, consommation d'alcool et antécédent familial d'ostéoporose. La fracture est la conséquence clinique de l'ostéoporose. Le risque de fracture s'accroît avec le nombre de facteurs de risque.

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

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

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

- Deux essais contrôlés contre placebo (n = 3 661) ont inclus des femmes ménopausées de moins de 85 ans présentant des fractures vertébrales à l'inclusion.

Le risédronate monosodique 5 mg, administré quotidiennement pendant 3 ans a réduit le risque de nouvelles fractures vertébrales par rapport au groupe placebo. Chez les femmes ayant au moins soit 1, soit 2 fractures vertébrales, la réduction du risque relatif était respectivement de 41 et 49% (incidence des nouvelles fractures vertébrales sous risédronate monosodique 11,3% et 18,1%, sous placebo 16,3% et 29,0%, respectivement).

L'efficacité du traitement a été observée tôt, dès la fin de la première année. Des effets bénéfiques ont aussi été démontrés chez les femmes présentant des fractures multiples à l'inclusion. Le risédronate monosodique, à raison de 5 mg par jour, a aussi réduit la perte de taille annuelle, comparativement à la population du groupe contrôle.

- Deux autres essais contrôlés contre placebo ont inclus des femmes ménopausées, de plus de 70 ans, avec ou sans fracture vertébrale à l'inclusion. Les femmes de 70 à 79 ans étaient incluses avec un T-score <-3 DS (norme fabricant) au col fémoral soit T-score <-2,5 DS (NHANES III) et avec au moins un facteur de risque additionnel. Les femmes de 80 ans ou plus pouvaient être incluses sur la base de l'existence d'au moins un facteur de risque de fracture de hanche d'origine non osseuse ou d'une DMO basse au col fémoral.

L'efficacité du risédronate 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 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 de fractures de hanche, d'origine non osseuse.

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

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

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

Chez les femmes ménopausées prenant des œstrogènes, le risédronate monosodique 5mg par jour a augmenté la densité minérale osseuse au col fémoral et au niveau du radius distal, comparé aux oestrogènes seuls.

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

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

Dans un essai comparant la prise avant le petit déjeuner et la prise à tout moment de la journée chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, les gains de DMO au niveau vertébral étaient statistiquement plus élevés pour la prise avant le petit déjeuner.

Chez les femmes ménopausées ostéopéniques, le risédronate monosodique a augmenté de façon significative la DMO au niveau lombaire à 12 et 24 mois comparé au placebo.

Ostéoporose induite par les corticoïdes

Le programme clinique a inclus soit des patients sous corticothérapie ($\geq 7,5$ mg/jour de prednisone ou équivalent) depuis moins de 3 mois, soit des patients sous corticothérapie depuis plus de 6 mois. Les résultats de ces études démontrent que:

- Le risédronate monosodique 5 mg administré quotidiennement pendant un an préserve ou augmente la densité minérale osseuse par rapport à la population contrôle au niveau du rachis lombaire, du col du fémur et du trochanter.
- Le risédronate monosodique 5 mg administré quotidiennement a réduit l'incidence des fractures vertébrales (étudiées en tant que critère de tolérance) par rapport à la population sous placebo, dans le cadre de résultats poolés, à un an.
- L'examen histologique fait à partir de biopsies osseuses, provenant de patients prenant quotidiennement ACTONEL 5 mg et des corticostéroïdes, n'a pas montré de signe de perturbation du processus de minéralisation osseuse.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption après une prise orale est relativement rapide (t_{max} ~1 heure) et indépendante des doses étudiées (étude en prise unique : de 2,5 à 30 mg. La biodisponibilité moyenne orale du comprimé est de 0,63% mais diminue en cas de prise alimentaire concomitante. La biodisponibilité était similaire chez les hommes et chez les femmes.

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

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

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

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

Populations particulières :

Sujets âgés : Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

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

Des effets sur les voies aériennes inférieures ont également été observés dans des études à long terme chez les rongeurs ; la signification clinique de ces observations n'est pas établie. Dans les études de toxicité de la reproduction, dans des conditions proches des conditions cliniques, des modifications de l'ossification ont été observées au niveau du sternum et/ou du crâne du fœtus de rats traités ; une hypocalcémie et une mortalité chez certaines femelles gravides autorisées à mettre bas ont également été observées.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

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

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

14 (1 x 14) ; 20 (2 x 10) ; 28 (2 x 14) ; 84 (6 x 14) ; 98 (7 x 14) ; 140 (10 x 14) comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

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

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

- 354 361-7 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 562 709-2 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 354 362-3 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 354 364-6 : 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)
- 562 708-6 : 140 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

ANNEXE IIIA

ETIQUETAGE

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

NATURE/TYPE Emballage extérieur ou Conditionnement primaire

Etui carton.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé

Riséronate monosodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Acide risédronique 4,64 mg

sous forme de risédronate monosodique 5,00 mg

Pour un comprimé pelliculé

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Ce produit contient du lactose monohydraté.

Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé.

Boîte de 14, 20, 28, 84, 140.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

Sans objet.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Pas de 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

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

Exploitant

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

Fabricant

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

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

Médicament autorisé N° :

13. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Sans objet.

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Sans objet.

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

Sans objet.

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

NATURE/TYPE Plaquettes / Films

Plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé

Risédrionate monosodique

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

Titulaire

WARNER CHILCOTT FRANCE

Exploitant

WARNER CHILCOTT FRANCE

3. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

4. NUMERO DE LOT

Lot {numéro}

5. AUTRES

LUN MAR MER JEU VEN SAM DIM

LUN MAR MER JEU VEN SAM DIM

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

NATURE/TYPE Petits conditionnements primaires

Sans objet.

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

Sans objet.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Sans objet.

3. DATE DE PEREMPTION

Sans objet.

4. NUMERO DE LOT

Sans objet.

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

Sans objet.

6. AUTRES

Sans objet.

ANNEXE IIIB

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé
Risédrionate monosodique

Encadré

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

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

Sommaire notice

Dans cette notice :

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

1. QU'EST-CE QUE ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique

ACTONEL appartient au groupe des médicaments non hormonaux appelés biphosphonates qui est utilisé pour traiter les maladies de l'os. Il agit directement sur vos os en les rendant plus forts et donc moins susceptibles de se 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. Les os deviennent plus fragiles et plus susceptibles de casser après une chute ou un effort.

Le risque d'ostéoporose est plus grand en cas de ménopause précoce ou de traitement prolongé par corticoïdes.

Les vertèbres, les hanches ou le poignet sont plus susceptibles de se casser, même si cela peut arriver sur d'autres os de votre corps. L'ostéoporose, liée aux fractures, peut aussi provoquer des douleurs dans le dos, une perte de poids et un dos voûté.

La plupart des patients ostéoporotiques n'ont pas de symptôme. Vous pouvez même ne pas savoir que vous êtes ostéoporotique..

Indications thérapeutiques

ACTONEL 5 mg est indiqué :

- Dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique
 - **Chez les femmes ménopausées**
- Dans la prévention de l'ostéoporose post-ménopausique
 - **Chez les femmes à risque élevé d'ostéoporose** (incluant la faible masse osseuse, la ménopause précoce ou un antécédent familial d'ostéoporose)
 - **Chez les femmes ménopausées** traitées par de **fortes doses de corticoïdes au long cours** pour préserver ou accroître la masse osseuse.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

Ne prenez jamais ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé dans les cas suivants :

- Si vous avez été allergique au risédronate monosodique ou à l'un des autres composants d'ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé (voir paragraphe 6. « Que contient ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé »).
- Si votre médecin vous a dit que vous aviez une hypocalcémie (diminution de la quantité de calcium dans le sang).
- Si vous pensez être enceinte, si vous l'êtes, ou prévoyez de l'être.
- Si vous allaitez.
- Si vous avez des problèmes rénaux graves.

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

Prenez des précautions particulières et parlez-en à votre médecin AVANT de prendre ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé :

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

Dans ces cas, votre médecin vous conseillera sur ce qu'il faut faire lors de la prise d'ACTONEL 5 mg.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments :

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

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

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

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

Interactions avec les aliments et les boissons

Aliments et boissons

Il est très important de NE PAS PRENDRE ACTONEL avec de la nourriture ou des boissons (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 prise au moins 30 minutes après votre comprimé d'ACTONEL.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement

NE PRENEZ PAS ACTONEL si vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez de l'être (voir paragraphe « Ne prenez jamais ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé »). Le risque potentiel associé à la prise du risédronate monosodique chez les femmes enceintes est inconnu.

NE PRENEZ PAS ACTONEL si vous allaitez (voir paragraphe « Ne prenez jamais ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé »)

Sportifs

Sans objet.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

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

Liste des excipients à effet notoire

Informations importantes concernant certains composants d'ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé :

ACTONEL contient une faible quantité de lactose (voir rubrique 2 « Prenez des précautions particulières et parlez-en à votre médecin AVANT de prendre ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé »).

3. COMMENT PRENDRE ACTONEL 5 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

Toujours prendre ACTONEL comme votre médecin vous l'a prescrit. Demandez l'avis de votre médecin en cas d'incertitude.

Posologie usuelle :

Prendre UN comprimé d'ACTONEL 5 mg (risédronate monosodique) une fois par jour.

Pour votre confort, les jours de la semaine sont imprimés sur la plaquette afin de vous rappeler de prendre votre médicament.

QUAND prendre le comprimé d'ACTONEL ?

Il est recommandé de prendre votre comprimé d'ACTONEL au moins 30 minutes avant les premiers aliments, boissons (autres que de l'eau plate) ou médicaments de la journée.

Si dans des circonstances particulières, vous ne pouvez pas prendre votre comprimé d'ACTONEL comme décrit ci-dessus, vous pouvez le prendre lorsque votre estomac est vide, à la même heure chaque jour, de différentes manières :

- SOIT entre les repas : au moins 2 heures après vos derniers aliments, boissons (autres que de l'eau plate) ou médicaments. Ne mangez pas et ne buvez pas dans les 2 heures qui suivent la prise de votre comprimé.

- OU
le soir : au moins 2 heures après vos derniers aliments, boissons (autres que de l'eau plate) ou médicaments de la journée. ACTONEL ne doit pas être pris dans les 30 minutes avant d'aller au lit.

COMMENT prendre le comprimé ACTONEL ?

- Prenez le comprimé en position redressée (assise ou debout) afin d'éviter les brûlures d'estomac
- Avalez le comprimé avec un grand verre d'eau plate (120 ml)
- Avalez-le en entier. Ne le sucez pas et ne le croquez pas.
- Ne vous allongez pas pendant les 30 minutes suivant la prise de votre comprimé.

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

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si vous avez pris plus d'ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé que vous n'auriez dû :

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

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

Si vous oubliez de prendre ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé :

Si vous avez oublié de prendre votre comprimé d'ACTONEL à l'heure prévue, vous pouvez le prendre aussitôt que possible d'après les instructions décrites ci-dessus (c'est-à-dire avant le petit déjeuner, entre les repas, ou dans la soirée).

NE PAS PRENDRE 2 comprimés le même jour pour compenser l'oubli d'une prise d'ACTONEL.

Risque de syndrome de sevrage

Si vous arrêtez de prendre ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé :

Si vous arrêtez de prendre votre traitement, vous pouvez commencer à perdre de la masse osseuse. Veuillez contacter votre médecin avant d'arrêter votre traitement.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

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

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

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

- une inflammation de l'œil, habituellement avec douleur, rougeurs et sensibilité à la lumière,
- une nécrose de l'os de la mâchoire (ostéonécrose) associée à une guérison retardée et à une infection, souvent à la suite d'une extraction dentaire (voir rubrique 2. « Prenez des précautions particulières et parlez-en à votre médecin avant de prendre ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé »).
- des symptômes oesophagiens tels que douleurs à la déglutition, difficultés à avaler, douleurs dans la poitrine et brûlures d'estomac nouvelles ou aggravées.

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

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

- Digestion difficile, nausées, vomissement, 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 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. « Prenez des précautions particulières et parlez en à votre médecin AVANT de prendre ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé ») inflammation de l'estomac ou 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.

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

- Perte de cheveux
- Troubles hépatiques, dont certains cas 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 vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé ?

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

Date de péremption

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée après EXP sur la boîte et la plaquette. La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

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

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

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

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé ?

La substance active est :

La substance active est le risédronate monosodique. Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de risédronate monosodique (équivalent à 4,64 mg d'acide risédronique).

Les autres composants sont :

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

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

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est ce que ACTONEL 5 mg, comprimé pelliculé et contenu de l'emballage extérieur ?

Les comprimés d'ACTONEL 5 mg sont jaunes et ovales, avec « RSN » inscrit sur une face et « 5 mg » sur l'autre.

Ils se présentent sous plaquettes thermoformées ; boîte de 14, 20, 28, 84, 98 ou 140.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Titulaire

WARNER CHILCOTT FRANCE

163/165 QUAI AULAGNIER
92600 ASNIERES SUR SEINE

Exploitant

WARNER CHILCOTT FRANCE

163/165 QUAI AULAGNIER
92600 ASNIERES SUR SEINE

Fabricant

PROCTER & GAMBLE PHARMACEUTICALS GERMANY

DR. OTTO RÖHM – STRASSE, 2-4
64331 WEITERSTADT
ALLEMAGNE

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

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

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

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

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet.

Informations Internet

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

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet.

Autres

Sans objet.