

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Mis à jour : 23/04/2007

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTONEL 30 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de risédronate monosodique (équivalent à 27,8 mg d'acide risédronique)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, blanc et ovale, avec RSN inscrit sur une face et 30 mg sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Traitement de la maladie osseuse de Paget.

4.2. Posologie et mode d'administration

Chez l'adulte la dose quotidienne recommandée est d'un comprimé à 30 mg par voie orale pendant deux mois. Si après l'arrêt du traitement, un deuxième traitement s'avère nécessaire (au moins deux mois après l'arrêt du traitement initial), il sera alors prescrit à la même dose et pour la même durée que le traitement initial.

L'alimentation interfère avec l'absorption d'ACTONEL. Afin d'obtenir une absorption optimale, les patients doivent prendre ACTONEL :

- avant le petit déjeuner : au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, des autres médicaments ou boissons (autre que de l'eau plate) de la journée.
- Dans les cas particuliers où la prise avant le petit déjeuner n'est pas pratique, ACTONEL peut être pris entre les repas ou bien le soir, à la même heure tous les jours, dans le strict respect des instructions suivantes, ceci afin de s'assurer qu'ACTONEL est bien pris l'estomac vide :
 - **Entre les repas** : ACTONEL doit être pris au moins 2 heures avant et au moins 2 heures après toute prise d'aliments, de médicaments ou boissons (autre que de l'eau plate).
 - **Le soir** : ACTONEL doit être pris au moins 2 heures après les derniers aliments, médicaments ou boissons (autre que de l'eau plate) de la journée et au moins 30 minutes avant d'aller se coucher.

Si occasionnellement, une dose est oubliée, ACTONEL peut être pris soit avant le petit déjeuner, soit entre les repas, soit le soir, selon les instructions mentionnées ci-dessus.

Les comprimés d'ACTONEL doivent être avalés entiers, sans être croqués et sans les laisser fondre dans la bouche.

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

Les patients ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé (voir

rubrique 4.4).

Une supplémentation en calcium et en vitamine D sera à envisager, si l'apport alimentaire est insuffisant, spécifiquement dans la maladie de Paget où le remodelage osseux est significativement élevé.

Sujets âgés :

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

Enfants :

L'efficacité et la tolérance d'ACTONEL n'ont été étudiées ni chez l'enfant ni chez l'adolescent.

4.3. Contre-indications

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

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les aliments, boissons (autres que de l'eau plate faiblement minéralisée) 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).

Certains bisphosphonates ont été associés à une œsophagite et à des ulcérations œsophagiennes. Les patients doivent donc suivre scrupuleusement les instructions posologiques (voir rubrique 4.2). Le risédronate monosodique doit être utilisé avec une attention particulière chez les patients qui ont des antécédents de troubles œsophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange œsophagienne (ex : sténose ou achalasie) ou qui sont dans l'incapacité de se tenir en position verticale (assise ou debout) pendant au moins 30 minutes après la prise du comprimé, en raison d'une expérience clinique limitée chez ces patients. Le prescripteur doit insister particulièrement sur l'importance des instructions posologiques chez ces patients.

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

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

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

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

Ce médicament contient du lactose. Les patients ayant une intolérance héréditaire au galactose, une déficience en Lapp lactase ou une 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.

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

ACTONEL n'est pas métabolisé, n'entraîne pas d'induction enzymatique au niveau du cytochrome P450 et a un faible taux de fixation aux protéines.

4.6. Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation du risédronate monosodique chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez les femmes n'est pas connu.

ACTONEL 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 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 sous risédronate 5mg/j (n=5020) ou placebo (n=5048) et considérés comme possiblement ou probablement liés au risédronate sont listés ci-dessous en utilisant la convention suivante (incidence des événements indésirables versus placebo notée entre parenthèses) : très courants ($\geq 1/10$), courants ($\geq 1/100$; $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$; $< 1/100$), rares ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$), très rares ($< 1/10000$).

Troubles du système nerveux central

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

Troubles oculaires

Peu fréquents : Iritis*.

Troubles gastro-intestinaux

Courants : constipation (5,0 % vs 4,8 %), dyspepsie (4,5 % vs 4,1 %), nausées (4,3 % vs 4,0 %), douleur abdominale (3,5 % vs 3,3 %), diarrhées (3,0 % vs 2,7 %).

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

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

Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs :

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

Explorations (hépatobiliaires) :

Rares : Anomalie des tests hépatiques*.

Dans les études cliniques de Phase III sur la maladie de Paget comparant le risédronate versus l'etidronate (61 patients dans chaque groupe), les événements indésirables suivant, considérés comme possiblement

ou probablement liés au médicament par les investigateurs, ont été rapportés (incidence plus élevée dans le groupe risédronate que dans le groupe étidronate) : arthralgie (9,8 % vs 8,2 %) ; amblyopie, apnée, bronchite, colite, lésion de la cornée, crampes des jambes, vertiges, yeux secs, syndrome grippal, hypocalcémie, myasthénie, néoplasme, nycturie, œdème périphérique, douleurs osseuses, douleurs thoraciques, rash, sinusite, acouphène, et perte de poids (1,6 % vs 0,0 % pour tous ces événements).

Examens biologiques :

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

Des réactions indésirables supplémentaires ont été rapportées après la mise sur le marché :

Fréquence inconnue :

Troubles oculaires : iritis, uvéite

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

Atteinte de la peau et des tissus sous-cutanés :

Très rares (< 1/10000) : hypersensibilité et réactions cutanées, incluant angio-œdème, rash généralisé et réactions cutanées bulleuses, parfois sévères.

** Résultats non significatifs dans les études de Phase III sur l'ostéoporose ; fréquence basée sur les événements indésirables / examens biologiques/réadministration positive lors des essais cliniques précoces.*

4.9. Surdosage

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

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : bisphosphonates, Code ATC : M05BA07

Le risédronate monosodique est un pyridinyl 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.

Maladie osseuse de Paget

Lors du développement clinique, ACTONEL a été étudié chez des patients souffrant de maladie de Paget. Après traitement par ACTONEL à la dose de 30 mg par jour pendant 2 mois, les effets suivants ont été observés :

- Les phosphatases alcalines sériques se sont normalisées chez 77 % des patients contre 11 % dans le groupe contrôle (étidronate 400 mg/jour pendant 6 mois). Une diminution significative des taux urinaires d'hydroxyproline/créatinine et de déoxyypyridinoline/créatinine a été observée.

- Après six mois de traitement, il a été observé radiographiquement une diminution de l'étendue des lésions ostéolytiques à la fois au niveau axial et périphérique du squelette. Aucune nouvelle fracture n'a été observée.

La réponse observée a été comparable chez tous les patients atteints de maladie de Paget, qu'ils aient ou non reçu d'autres traitements préalables et quelle que soit la sévérité de la maladie.

Après un traitement unique de 2 mois d'ACTONEL, 53 % des patients présentaient une « rémission » biochimique à 18 mois.

Dans un essai comparant, chez des femmes ménopausées ostéoporotiques, la posologie matinale et la posologie à d'autres moments de la journée, les gains densitométriques lombaires ont été statistiquement plus élevés dans le cas de la posologie matinale.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

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

Métabolisme

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

Élimination

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

La clairance rénale ne dépend pas de la concentration ; une relation linéaire entre la clairance rénale et la clairance de la créatinine a été retrouvée. Le risédronate monosodique non absorbé est éliminé tel quel dans les selles. Après administration orale, le profil de concentration plasmatique montre une élimination en fonction du temps en trois phases, avec une demi-vie finale de 480 heures.

Populations particulières :

Sujets âgés :

Un ajustement posologique n'est pas nécessaire.

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, 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 considérées excessives par rapport aux doses thérapeutiques 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 études de génotoxicité et de carcinogénèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

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

Pelliculage : dioxyde de titane (E171), hypromellose, macrogol 400, macrogol 8000, hyprolose, silice colloïdale hydratée.

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

3, 14 (1 x 14) ; 28 (2 x 14) comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

Toutes les tailles de conditionnement 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 MARCHE

PROCTER GAMBLE PHARMACEUTICALS

96 avenue Charles de Gaulle

92201 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX

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

• 354 365-2 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

• 354 366-9 : 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)

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

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.