

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Actonel 30 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 131,0 mg de lactose monohydraté (équivalent à 124,45 mg de lactose).

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

Posologie

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.

Populations particulières

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.

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).

Population pédiatrique

L'utilisation du risédronate monosodique n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans en raison de données insuffisantes sur la sécurité et l'efficacité (voir aussi paragraphe 5.1).

Mode d'administration

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 5 mg 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 5 mg 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), 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.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypocalcémie (voir rubrique 4.4).

Grossesse et allaitement.

Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

- Chez les patients qui ont des antécédents de troubles oesophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange oesophagienne (ex : sténose ou achalasie).
- Chez les 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 (y compris en cas d'œsophage de Barrett).

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 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 bucco-dentaire).

Pendant le 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 le tableau. 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.

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.

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 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 incomplète.

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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 du risédronate monosodique (voir rubrique 4.4).

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

4.6. Fertilité, 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. Des 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

Actonel n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

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

Dans ces essais cliniques, la majorité des effets indésirables a été d'intensité légère à modérée et n'a généralement pas nécessité l'interruption du traitement.

Les événements indésirables rapportés dans les essais cliniques de phase III chez les femmes post-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 fréquents ($\square$ 1/10), fréquents ($\square$ 1/100 ; < 1/10), peu fréquents ($\square$ 1/1000 ; < 1/100), rares ($\square$ 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 %), 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:

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 effets indésirables, les examens de laboratoire et les résultats du rechallenge dans les essais cliniques précoces.

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 etidronate) : 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.

Les réactions indésirables supplémentaires suivantes ont été rapportées après la mise sur le marché (fréquence inconnue) :

Troubles oculaires:

Iritis, uvéite, inflammation de l'orbite.

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 et réactions cutanées bulleuses, parfois sévères incluant des cas isolés du syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyses épidermiques toxiques et de vascularite leucocytoclasique.

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.

Après la commercialisation, les effets indésirables suivant ont été rapportés

Rare : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effets indésirables de classe des bisphosphonates).

Très rare : ostéonécrose du conduit auditif externe (effets indésirables de la 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

- **en Belgique** via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – www.afmps.be
- Division Vigilance - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@afmps.be
- **au Luxembourg** via Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9. Surdosage

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

En cas de surdosage important, il faut s'attendre à une baisse de la calcémie. Chez certains patients, des signes et symptômes d'hypocalcémie peuvent également se produire.

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : bisphosphonates, Code ATC : M05BA07

Mécanisme d'action

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.

Efficacité et sécurité clinique

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 déoxypyridinoline/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 suivis pendant 18 mois présentaient une « rémission » biochimique.

Dans un essai comparant, chez des femmes post-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.

Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité du risédronate sodium ont été évaluées lors d'une étude sur 3 ans (étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo, multicentre avec des groupes traités en parallèle pendant 1 an suivi par un traitement de 2 ans en ouvert) chez des patients pédiatriques âgés de 4 à moins de 16 ans souffrant d'ostéogénèse imparfaite légère à modérée. Dans cette étude, les patients pesant de 10 à 30 kgs recevaient 2,5 mg de risédronate par jour et ceux pesant plus de 30 kgs 5 mg par jour.

A la fin de la période randomisée en double-aveugle insu et contre placebo d'un an, une augmentation statistiquement significative de la DMO de la colonne lombaire a été montrée dans le groupe risédronate versus placebo; cependant, une augmentation d'au moins 1 nouvelle fracture vertébrale morphométrique (identifiée à la radio), a été mise en évidence dans le groupe risédronate, comparé au groupe placebo. Durant cette période en double-aveugle, le pourcentage de patients qui présentèrent des fractures cliniques était de 30,9% dans le groupe risédronate et 49,0% dans le groupe placebo. Lors de la période en ouvert au cours de laquelle tous les patients reçurent du risédronate (du mois 12 au

mois 36), les fractures cliniques furent rapportées par 65,3% des patients initialement randomisés sous placebo et par 52,9% des patients initialement randomisés sous risédronate. Dans l'ensemble, ces résultats ne vont pas à l'appui de l'utilisation du risédronate monosodique chez les enfants atteints d'ostéogénèse imparfaite légère à modérée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption:

Après une prise orale, l'absorption est relativement rapide ($t_{\max} \sim 1$ 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 %.

Biotransformation:

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 hépatotoxiques 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: Hypromellose
Macrogol
Hydroxypropylcellulose
Silice colloïdale anhydre.
Dioxyde de titane (E171)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes opaques en PVC/Aluminium avec chaque 14 comprimés dans une boîte en carton.
Emballages de 14 (1 x 14) et 28 (2 x 14) comprimés.

Echantillon - plaquette opaque en PVC/Aluminium avec 3 comprimés (3 x 1) dans une boîte en carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

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

Theramex Ireland Limited
3rd Floor, Kilmore House
Park Lane, Spencer Dock
Dublin 1
D01YE64
Irlande

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

BE : BE212247
LU : 2000060020

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

Date de première autorisation : 08/05/2000
Date de première renouvellement : 13/08/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du RCP: 01/2024
Date de dernière approbation du RCP: 10/2024