

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Actonel Combi D 35 mg + 1000 mg/880 UI, comprimé pelliculé et granulés effervescents

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Chaque sachet de granulés effervescents contient 1000 mg de calcium sous forme de 2500 mg de carbonate de calcium et 22 microgrammes (880 UI) de cholécalférol (Vitamine D<sub>3</sub>).

#### Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 126,0 mg de lactose monohydrate (équivalent à 119,7 mg de lactose). Chaque sachet de granulés effervescents contient 163 mg de potassium, 1,7 mg du saccharose et 1,1 mg du sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

#### *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).

Actonel Combi D est uniquement destiné aux patients pour lesquels la quantité de calcium et de vitamine D<sub>3</sub> apportée est adaptée.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

Actonel Combi D est une association de médicaments composée de comprimés pelliculés ou comprimés d'Actonel 35 mg et de sachets de calcium/vitamine D<sub>3</sub> dans une même boîte.

#### Posologie

Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé d'Actonel 35 mg le premier jour suivi d'un sachet de calcium/vitamine D<sub>3</sub> par jour les 6 jours suivants. Cette séquence hebdomadaire est ensuite répétée chaque semaine, en commençant par un comprimé d'Actonel 35 mg.

#### *Personnes âgées*

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire car la biodisponibilité, la distribution et l'élimination sont identiques chez les personnes âgées (> 60 ans) et chez les personnes plus jeunes. Ceci a également été démontré chez les patientes ménopausées 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 D<sub>3</sub> est contre-indiquée chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min) (voir rubriques 4.3. et 5.2.).

#### *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 tolérance et l'efficacité (voir aussi rubrique 5.1).

#### Mode d'administration

##### *Actonel 35 mg (comprimé légèrement orangé)*

Le comprimé d'Actonel 35mg 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 patients doivent prendre le comprimé d'Actonel 35 mg:

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

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

Le comprimé d'Actonel 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 patients ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé (voir rubrique 4.4).

##### *Carbonate de calcium/vitamine D<sub>3</sub> (sachet)*

Le sachet de calcium/vitamine D<sub>3</sub> doit être pris chaque jour pendant 6 jours en commençant le lendemain de la prise du comprimé d'Actonel 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 patients doivent être informés que s'ils oublient une prise d'Actonel 35 mg, ils doivent la prendre le lendemain matin en respectant la posologie. Dans ce cas particulier, les patients doivent donc prendre leur sachet de calcium vitamine D<sub>3</sub> le lendemain. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent jamais prendre le comprimé et le sachet le même jour.

Les patients doivent être informés que s'ils oublient une prise de calcium/vitamine D<sub>3</sub>, ils doivent continuer de prendre un sachet chaque jour à partir du jour où ils se sont aperçus de leur oubli.

Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre deux sachets le même jour. Tout sachet de calcium/vitamine D<sub>3</sub> non utilisé à la fin du cycle hebdomadaire ne doit pas être utilisé.

#### **4.3. Contre-indications**

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

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) peuvent interférer avec l'absorption du risédronate monosodique et ne doivent pas être pris en même temps (voir rubrique 4.5). Les comprimés de risédronate monosodique (comprimés légèrement orangés) 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 (T-score au niveau de la hanche ou du rachis lombaire  $\leq -2,5$  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 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, y compris l'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 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 Actonel Combi D. Les autres troubles du métabolisme osseux (par exemple, dysfonctionnement parathyroïdien, hypovitaminose D) et minéral doivent être traités avant l'initiation du traitement par Actonel Combi D.

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou une infection locale (incluant une ostéomyélite), a été rapportée chez des patients atteints de cancer et recevant des traitements comprenant des bisphosphonates, 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 et des soins dentaires préventifs appropriés doivent être envisagés avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez les patients présentant des facteurs de risques 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*

Lors de traitements par bisphosphonate, des fractures atypiques subtrochantériques du fémur ont été rapportées, en particulier chez les patients qui étaient traités à long terme pour de l'ostéoporose. Ces fractures transversales ou bien courtes et obliques sont susceptibles d'apparaître depuis directement en dessous du trochanter minor jusqu'à la limite supérieure supracondyloire. Ces fractures apparaissent comme suite à un traumatisme mineur, voir même sans traumatisme. Certains patients ressentent des douleurs dans la cuisse ou l'aîne, plusieurs semaines avant l'apparition d'une fracture fémorale effective. En imagerie médicale, ces douleurs sont souvent accompagnées par les caractéristiques spécifiques des fractures de stress. Les fractures sont souvent bilatérales. Par conséquent, le fémur contralatéral des patients traités par bisphosphonate et souffrant d'une fracture fémorale devra être examiné. Chez les patients suspectés de souffrir d'une fracture fémorale atypique, et dans l'attente d'une investigation approfondie de la condition du patient, une éventuelle suspension du traitement par bisphosphonate devra être envisagée après évaluation individuelle des avantages et désavantages de la thérapie au bisphosphonate. Les patients sous bisphosphonate devront recevoir l'instruction de rapporter toute douleur au niveau de la hanche, des cuisses, ou de l'aîne. Tout patient se plaignant de ces symptômes devra être examiné pour la présence éventuelle d'une fracture fémorale incomplète.

Chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée, ou des antécédents d'hypercalciurie d'origine absorbative 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.

Les comprimés d'Actonel contiennent du lactose et du sodium.

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

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

#### Carbonate de calcium/vitamine D<sub>3</sub>

La vitamine D<sub>3</sub> doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale, sous surveillance du bilan phosphocalcique. Le risque de calcifications des tissus mous doit être pris en considération. Chez les patients 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 patients âgés en cas de traitement concomitant par digitaliques ou diurétiques (voir rubrique 4.5) et chez les patients 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 D<sub>3</sub> interrompu.

Il faut tenir compte de la dose de vitamine D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub> doivent être utilisés avec prudence chez les patients atteints de sarcoïdose, en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patients, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.

Les sachets de calcium/vitamine D<sub>3</sub> doivent être utilisés avec précaution chez les patients immobilisés, atteints d'ostéoporose, en raison de l'augmentation du risque d'hypercalcémie.

Le traitement par calcium/vitamine D<sub>3</sub> doit être interrompu en cas d'immobilisation prolongée et ne doit être repris que lorsque le patient redevient mobile.

Les sachets de calcium/vitamine D<sub>3</sub> contiennent du sorbitol, du saccharose, du potassium et du sodium.

Ce médicament contient 1,1 mg du sorbitol dans chaque sachet. Les patients ayant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose - galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase ne doivent pas prendre ce médicament. Il peut être nocif pour les dents.

Ce médicament contient 4,2 mmol du potassium (163 mg) dans chaque sachet. Ceci devrait être pris en compte chez les patients présentant une fonction rénale diminuée ou chez ceux suivant un régime où la quantité de potassium est contrôlée.

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

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

Riséronate monosodique:

Aucune étude spécifique d'interaction n'a été réalisée. Cependant aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été observée lors des essais cliniques.

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

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

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

Dans les études de phase III du riséronate 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 riséronate monosodique et les sujets contrôles.

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

#### **Carbonate de calcium/vitamine D<sub>3</sub>**

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 systémiques 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 D<sub>3</sub>.

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 D<sub>3</sub>. Une surveillance de l'ECG et de la calcémie doit être mise en place chez ces patients.

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 D<sub>3</sub>, 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. Le patient 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).

##### Risédrone 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 maternel. Le risédronate monosodique ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitant.

##### Carbonate de calcium/vitamine D<sub>3</sub>

Pendant la grossesse, la dose journalière ne doit pas excéder 1500 mg de calcium et 600 UI de cholécalciférol (15 µg de vitamine D<sub>3</sub>).

Il n'y a pas de données sur la tératogénicité 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 D<sub>3</sub> passent dans le lait maternel. Les granulés effervescents en sachet-dose d'Actonel Combi-D ne doivent pas être utilisés chez la femme enceinte ou allaitante.

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

Actonel Combi D 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**

##### Risédrone monosodique

Le risédronate monosodique a été étudié lors d'essais cliniques de phase III ayant inclus plus de 15 000 patients. Dans ces essais cliniques, la majorité des effets indésirables a été d'intensité légère à modérée et n'a généralement pas nécessité l'interruption du traitement.

Les événements indésirables rapportés dans les essais cliniques de phase III chez les femmes ménopausées ostéoporotiques traitées jusqu'à 36 mois par risédronate monosodique 5 mg/j (n = 5 020) ou placebo (n = 5 048) 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 ( $\geq 1/1\ 000$  ;  $< 1/100$ ), rares ( $\geq 1/10\ 000$  ;  $< 1/10\ 000$ ), 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 %), 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 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 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, modérée et asymptomatique des taux plasmatiques de calcium et phosphate 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

#### *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, de nécrolyses épidermiques toxiques et de vascularite leucocytoclasique.  
alopécie.

*Troubles du système immunitaire*  
réaction anaphylactique.

*Troubles hépatobiliaires*  
troubles hépatiques graves. Dans la plupart des cas rapportés, les patients étaient également traités avec d'autres médicaments connus pour causer des troubles hépatiques.

Depuis la commercialisation, les réactions suivantes ont été rapportées :  
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)

#### Carbonate de calcium/vitamine D<sub>3</sub>

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 ( $\geq 1/10\ 000$ ;  $< 1/1000$ ); 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.

#### 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

#### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance  
Avenue Galilée 5/03, 1210 BRUXELLES  
Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)  
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois  
Rue du Morvan  
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX  
Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87  
E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

Direction de la Santé  
Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg  
L-1273 Luxembourg-Hamm  
Tél. : (+352) 2478 5592  
E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

#### **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 baisse 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 pour éliminer le risédronate monosodique non absorbé.

##### Carbonate de calcium/vitamine D<sub>3</sub>

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 D<sub>3</sub> et glucosides cardiotoniques doivent aussi être arrêtés. Un lavage d'estomac doit être pratiqué chez les patients inconscients. 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 pharmaco-thérapeutique: Bisphosphonates, combinaisons.  
Code ATC: M05BB04.

## Risédrone monosodique

### *Mode 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.

### Effets pharmacodynamiques

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.

### *Efficacité et sécurité clinique*

#### 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 5mg/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 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% (incidences respectives des nouvelles fractures vertébrales sous risédronate monosodique de 11,3% et 18,1%, et respectivement de 16,3% et 29,0% ,sous placebo). 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 (National Health And Nutrition Examination Survey 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 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 mg 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 ( $\geq 80$  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 augmente 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 suppresseur 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.
- Les résultats endoscopiques des examens pratiqués 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 oesophagien lié au traitement dans aucun des groupes, bien qu'une duodénite ait été parfois observée dans le groupe de patientes sous risédronate monosodique.

#### *Population pédiatrique*

La tolérabilité et l'efficacité du risédronate sodium ont été évaluées lors d'une étude sur 3 ans (étude randomisée, en double-aveugle, multicentrique, contrôlée par placebo 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. Dans cette étude, les patients pesant de 10 à 30 kg recevaient 2,5 mg de risédronate par jour et ceux pesant plus de 30 kg 5 mg par jour.

A la fin de la période randomisée en double-aveugle 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.

#### Carbonate de calcium/vitamine D<sub>3</sub>

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 D<sub>3</sub> 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 D<sub>3</sub> et réduit l'hyperparathyroïdie secondaire.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### Riséronate monosodique

#### *Absorption*

L'absorption après une prise orale est relativement rapide ( $t_{\max} \sim 1$  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 %.

#### *Biotransformation*

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*

##### Personnes âgées

Un ajustement posologique n'est pas nécessaire.

##### Utilisateurs d'acide acétylsalicylique/AINS

Parmi les utilisateurs réguliers d'acide acétylsalicylique ou d'AINS ( $\geq 3$  jours par semaine), l'incidence des effets indésirables de type gastro-intestinal supérieur 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 biotransformation*

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.

#### *Elimination*

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 D<sub>3</sub>

#### *Absorption*

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

#### *Distribution et biotransformation*

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**

#### Risédrionate monosodique

Des études toxicologiques réalisées chez le rat et le chien ont montré des effets hépatotoxiques dose-dépendants sous risédrionate 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 tératogénéité 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 D<sub>3</sub>A des doses supérieures à celles utilisées en thérapeutique humaine, une tératogénéité 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

Noyau: Lactose monohydraté  
Cellulose microcristalline  
Crospovidone  
Stéarate de magnésium

Pelliculage: Hypromellose  
Macrogol  
Hydroxypropylcellulose  
Silice colloïdale anhydre  
Dioxyde de titane E171  
Oxyde de fer jaune E172  
Oxyde de fer rouge E172

#### Granulés effervescents

Acide citrique  
Acide malique  
Gluconolactone  
Maltodextrine  
Cyclamate de sodium  
Saccharine sodique

Arôme citron (contient du sorbitol)  
Amidon de riz  
Carbonate de potassium  
Tout-rac-alfa-tocophérol  
Amidon modifié Saccharose  
Ascorbate de sodium  
Triglycérides à chaîne moyenne  
Silice colloïdale anhydre

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

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

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Le médicament se présente sous la forme d'un pack, contenant des comprimés et des sachets.

Le pack peut être délivré sous forme d'unités hebdomadaires ou d'unités mensuelles.

Chaque unité hebdomadaire contient:

- 1 comprimé pelliculé sous plaquette thermoformée (PVC transparent/Aluminium)
- 6 sachets (Aluminium laminé/ Papier) contenant des granulés effervescents

Chaque unité mensuelle contient:

4 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée (PVC transparent/Aluminium)

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

Différentes présentations:

1 unité mensuelle: 1 x (4 comprimés pelliculés + 24 sachets de granulés effervescents)

3 unités mensuelles: 3 x (4 comprimés pelliculés + 24 sachets de granulés effervescents)

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

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

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

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

4X4 unités hebdomadaires: 16 x (1 comprimé pelliculé + 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 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**

BE304683

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

12/11/2007

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE / APPROBATION DU TEXTE**

05/2022 / 05/2022