ANSM - Mis à jour le : 25/04/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTONEL 30 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Risédronate monosodique ..... 30,0 mg
Equivalant à acide risédronique..... 27,8 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipients à effet notoire :

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, blanc, 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 recommandée est d'un comprimé à 30 mg par jour par voie orale pendant 2 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

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

Insuffisance rénale :

Aucune modification de posologie n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. L'utilisation du risédronate monosodique 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 les enfants de moins de 18 ans, la sécurité et l'efficacité n'ayant pas été démontrées (voir rubrique 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 (autres 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, boisson (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 doit être avalé entier, sans être croqué et sans le laisser fondre dans la bouche.

Le comprimé d'ACTONEL 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).

Une supplémentation en calcium et en vitamine D sera à envisager par le médecin si l'apport alimentaire est insuffisant, spécialement dans la maladie de Paget où le turnover 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 œsophagites, des gastrites, des ulcères œsophagiens et gastroduodénaux. Par conséquent, une prudence devra être de mise :

- chez les patients qui ont des antécédents de troubles œsophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange œsophagienne (ex : sténose ou achalasie) ;

- chez les patients 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 est prescrit à des patients avec des problèmes gastro-intestinaux proximaux ou œsophagiens, récents ou toujours actifs (y compris l'œsophage de Barrett connu).

Le prescripteur doit insister auprès des patients 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 s'ils présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels que dysphagie, odynophagie, douleur rétrosternale ou brûlures épigastriques nouvelles ou aggravées doit être donnée aux patients.

Toute hypocalcémie doit être corrigée avant de débuter 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 bisphophonates 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 bisphophonates, une chirurgie dentaire pourrait aggraver la situation. 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'aine, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la survenue de la fracture fémorale. Les fractures sont souvent bilatérales ; par conséquent, le fémur controlatéral doit être examiné chez les patients traités par bisphosphonates ayant eu une fracture fémorale diaphysaire. Une mauvaise consolidation de ces fractures a été également rapportée. L'arrêt du traitement par bisphosphonates chez les patients chez lesquels une fracture fémorale atypique est suspectée, doit être envisagé en fonction de l'évaluation du bénéfice/risque pour le patient.

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du risédronate monosodique chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence 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

ACTONEL n'a aucun effet ou 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 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 5 mg/jour (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 fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100, 1/10), peu fréquent (? 1/1 000, 1/100), rare (? 1/10 000, 1/1 000), très rare (1/10 000).

Affections du système nerveux

Fréquent : céphalées (1,8 % vs 1,4 %).

Affections oculaires

Peu fréquent : iritis*

Affections gastro-intestinales

Fréquent 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 %), diarrhée (3,0 % vs 2,7 %).

Peu fréquent : gastrite (0,9 % vs 0,7 %), œsophagite (0,9 % vs 0,9 %), dysphagie (0,4 % vs 0,2 %), duodénite (0,2 % vs 0,1 %), ulcère œsophagien (0,2 % vs 0,2 %).

Rare : glossite (0,1 % vs 0,1 %), sténose œsophagienne (0,1 % vs 0,0 %).

Affections musculo-squelettiques et systémiques

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

Investigations

Rare : anomalie des tests hépatiques*.

* Incidence non significative dans les études de phase III sur l'ostéoporose ; fréquence basée sur les événements indésirables, les examens de laboratoire et les résultats du rechallenge dans les essais cliniques précoces.

Dans les études cliniques de Phase III sur la maladie de Paget comparant le risédronate *versus* l'étidronate (61 patients dans chaque groupe), les événements indésirables suivants, 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, acouphènes, et perte de poids (1,6 % vs 0,0 % pour tous ces événements).

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 indéterminée) :

Affections oculaires :

Iritis, uvéite, inflammation de l’orbite.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Ostéonécrose de la mâchoire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Hypersensibilité et réactions cutanées, incluant angio-œdème, rash généralisé, urticaire, réactions cutanées bulleuses, parfois sévères incluant des cas isolés de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de vascularite leucocytoclasique.

Alopécie.

Affections du système immunitaire

Réaction anaphylactique.

Affections hépatobiliaires

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

Depuis la commercialisation, les effets indésirables suivants ont été rapportés :

Rare : fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires (effet indésirable de la 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 via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

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 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 pharmacothérapeutique : Bisphosphonates, code ATC : M05BA07

Mécanisme d'action

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.

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 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.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du risédronate monosodique ont été évaluées dans le cadre d'une étude de 3 ans (étude randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo, multicentrique, avec groupes parallèles et d'une durée d'un an, suivie d'un traitement ouvert pendant 2 ans) menée auprès de patients pédiatriques âgés de 4 ans à moins de 16 ans atteints d'ostéogenèse imparfaite légère à modérée. Dans cette étude, les patients pesant 10 à 30 kg ont reçu risédronate 2,5 mg par jour, alors que les patients pesant plus de 30 kg ont reçu risédronate 5 mg par jour.

A la fin de la période d'un an, randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo, une augmentation statistiquement significative de la DMO de la colonne lombaire a été constatée dans le groupe risédronate par rapport au groupe placebo ; toutefois, une élévation du nombre d'au moins 1 nouvelle fracture vertébrale morphométrique (identifiée par radiographie) a été observée dans le groupe risédronate par comparaison au placebo. Au cours de la période d'un an en double aveugle, le pourcentage de patients ayant rapporté des fractures cliniques était de 30,9 % dans le groupe risédronate contre 49,0 % dans le groupe placebo. Au cours de la période en ouvert, durant laquelle tous les patients ont reçu du risédronate (du mois 12 au mois 36), des fractures cliniques ont été signalées chez 65,3 % des patients randomisés au départ dans le groupe placebo et chez 52,9 % des patients randomisés au départ dans le groupe risédronate. De façon générale, ces résultats sont insuffisants pour soutenir l'utilisation du risédronate monosodique chez les patients pédiatriques atteints d'ostéogenèse imparfaite légère à modérée.

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 orale 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.

Elimination

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.

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 résultats des études de génotoxicité et de carcinogénèse ne font pas craindre 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

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en PVC opaque/aluminium de 14 comprimés dans une boîte en carton.
Présentations : 28 (2 x 14) et 14 (1 x 14) comprimés.
Lot d'échantillons – Plaquettes en PVC opaque/aluminium de 3 comprimés dans une boîte en carton.
Présentation : 3 (1 x 3) comprimés.
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

- 34009 354 365-2 8 : 14 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).
- 34009 354 366-9 6 : 28 comprimés sous plaquette thermoformée (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

Liste I.