ANSM - Mis à jour le : 25/04/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTONEL 35 mg, comprimé gastro-résistant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Risédronate monosodique..... 35,0 mg
Equivalant à acide risédronique..... 32,5 mg
Pour un comprimé gastro-résistant.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé gastro-résistant.
Comprimé gastro-résistant, jaune, ovale, avec « EC 35 » inscrit sur une face.
Le comprimé présente les dimensions suivantes : épaisseur 13 mm, longueur 6mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à haut risque de fractures (voir rubrique 5.1).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé d'ACTONEL 35 mg, une fois par semaine, par voie orale. Le comprimé doit être pris le même jour de la semaine, chaque semaine.
La durée optimale du traitement par bisphosphonates pour l'ostéoporose n'a pas été établie. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réévaluée régulièrement au cas par cas en fonction des bénéfices et des risques potentiels du risédronate, particulièrement après 5 ans ou plus de traitement.

Populations particulières

Sujets âgés

Parmi les patientes ayant reçu des comprimés gastro-résistants de risédronate 35 mg au cours des études sur l'ostéoporose post-ménopausique, 59% étaient âgées de 65 ans ou plus et 13% étaient âgées de 75 ans ou plus. Aucune différence générale n'a été observée quant à la sécurité et l'efficacité entre ces patientes et 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 inférieure à 30 ml/min) (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation du risédronate monosodique n'est pas recommandée chez l'enfant avant l'âge de 18 ans en raison de données insuffisantes sur la sécurité et l'efficacité (voir également la rubrique 5.1).

Mode d'administration

ACTONEL 35 mg, comprimé gastro-résistant doit être pris le matin, par voie orale, immédiatement après le petit-déjeuner. Une administration à jeun peut conduire à un risque accru de douleur abdominale haute (voir les rubriques 4.8 et 5.2).

Le comprimé doit être avalé entier, sans être sucé ni croqué. Pour faciliter le transit du comprimé jusqu'à l'estomac, celui-ci doit être avalé en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate (? 120 ml). Les patientes ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé (voir rubrique 4.4).

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

Les patientes doivent être informées que si elles oublient une prise, elles doivent la reprendre le jour où elles s'en aperçoivent. Ensuite, elles doivent revenir à la prise hebdomadaire du comprimé en se basant sur le jour choisi initialement. Elles ne doivent pas prendre deux comprimés le même jour.

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 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 que les comprimés de risédronate (voir rubrique 4.5). Afin d'obtenir l'efficacité escomptée, un strict respect des recommandations posologiques est nécessaire (voir rubrique 4.2).

L'efficacité des bisphosphonates dans le traitement de l'ostéoporose est liée à la présence d'une Densité Minérale Osseuse (DMO) basse et /ou d'une fracture prévalente.

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

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

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

Effets indésirables affectant les voies digestives hautes

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 patientes qui ont des antécédents de troubles œsophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange œsophagienne (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 est prescrit à des patientes avec des problèmes gastro-intestinaux proximaux ou œsophagiens, récents ou toujours actifs (dont un œsophage de Barrett connu).

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 ils présentent des symptômes d'irritation œsophagienne tels que dysphagie, odynophagie, douleur rétrosternale ou brûlures épigastriques nouvelles ou aggravées doit être donnée aux patientes.

Ostéonécrose de la mâchoire

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 patientes présentant des facteurs de risque associés (par exemple : cancer, chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie, mauvaise hygiène buccale).

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

Ostéonécrose du conduit auditif externe

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 patientes 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 patientes 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 patientes doivent être informées que toute douleur au niveau de la cuisse, de la hanche ou de l'aine doit être rapportée et tous les patientes présentant de tels symptômes devront être examinées pour rechercher une fracture fémorale atypique.

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

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

Les médicaments contenant des cations polyvalents (tels que calcium, magnésium, fer et aluminium) interfèrent avec l'absorption des bisphosphonates. Leur prise doit s'effectuer à un moment différent de la journée de celui de la prise des comprimés de risédronate (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.

L'administration simultanée de comprimés gastro-résistants de risédronate 35 mg et de l'inhibiteur de la pompe à protons ésoméprazole a augmenté la biodisponibilité du risédronate. La concentration plasmatique maximale (Cmax) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps (ASC) étaient respectivement augmentées de 60% et 22%. Cependant, les répercussions cliniques objectivées par les modifications de densité minérale osseuse n'étaient pas statistiquement significatives.

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Allaitement

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.

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles quant aux effets du risédronate sur la fertilité humaine. Des études chez l'animal ont montré des effets toxiques lors d'expositions considérablement supérieures à celles chez l'être humain (voir rubrique 5.3).

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

Le risédronate monosodique 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

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec les comprimés de risédronate sont des troubles gastro-intestinaux comprenant douleurs abdominales, diarrhées, dyspepsie, nausées, constipation ; des douleurs musculo-squelettiques et des céphalées.

Tableau listant les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques

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 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 et considérés comme possiblement ou probablement liés au risédronate monosodique sont listés ci-dessous en utilisant la convention suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 ; 1/10), peu fréquent (? 1/1000 ; 1/100), rare (? 1/10000 ; 1/1000), très rare (1/10000).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Infections et infestations		Grippe	
Affections hématologiques et du système lymphatique		Leucopénie, neutropénie	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité	
Affections endocriniennes		Hyperparathyroïdie secondaire	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypercalcémie	
Affections psychiatriques		Dépression	
Affections du système nerveux	Céphalées	Etourdissement, paresthésie, hypoesthésie	
Affections oculaires		Iritis*, hyperémie oculaire, conjonctivite, vision trouble	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges	

Affections vasculaires		Bouffée de chaleur, hypotension	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Toux	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales incluant des douleurs abdominales hautes et basses, constipation, dyspepsie, nausées, diarrhées, vomissements	Gastrite, gastrite à Helicobacter, œsophagite, dysphagie, duodénite, ulcère œsophagien, gêne abdominale, distension abdominale, œsophagite érosive, gastrite érosive, hématochézie, hyperchlorhydrie, éructations, flatulences, gastrite atrophique, reflux gastro-œsophagien, gingivite, hémorroïdes, hernie hiatale, méléna, sensibilité abdominale, stomatite aphteuse, colite, sècheresse buccale, incontinence fécale, hypertrophie de la muqueuse gastrique, inflammation gastro-intestinale, douleur gastro-intestinale, hypoesthésie buccale, gonflement des lèvres, odynophagie, gonflement de la langue	Sténose de l'œsophage, glossite
Affections hépatobiliaires			Anomalie des tests hépatiques*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Erythème, purpura de Schönlein-Henoch, urticaire, dermatite allergique, prurit, rash	
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleurs musculo-squelettiques	Arthralgie, dorsalgie, spasme musculaire, myalgie, douleurs des extrémités, douleurs osseuses, fatigue musculaire, faiblesse musculaire, douleurs cervicales, douleurs de la mâchoire	

Affections du rein et des voies urinaires	Néphrolithiase
Affections des organes de reproduction et du sein	Kyste ovarien
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Asthénie, frissons, syndrome grippal, gêne dans la poitrine, douleur dans la poitrine, œdème facial, œdème, œdème périphérique, douleurs, fièvre
Investigations	Baisse de la calcémie et de la phosphatémie, rythme cardiaque irrégulier, anomalie des tests urinaires, hausse des transaminases, hausse des phosphatases alcalines plasmatiques, hausse des taux plasmatiques de l'hormone parathyroïdienne, sang occulte dans les selles, baisse de la numération plaquettaire

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

Description d'évènements indésirables spécifiques

Affections gastro-intestinales

Dans une étude de phase III, comparant des comprimés gastro-résistants de risédronate 35 mg et des comprimés de risédronate monosodique 5 mg à libération immédiate en prise quotidienne, le nombre de patients ayant rapporté des évènements indésirables sous traitement affectant les voies digestives hautes était plus élevé parmi les utilisateurs d'aspirine/anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) que parmi les non utilisateurs.

Le nombre de patients ayant rapporté de tels évènements était de :

- 22,0% chez les utilisateurs d'aspirine/AINS contre 15,7% chez les non utilisateurs dans le groupe des patients traités par 35 mg immédiatement après le petit déjeuner
- 29,8% chez les utilisateurs d'aspirine/AINS contre 15,3% chez les non utilisateurs dans le groupe des patients traités par 35 mg, 30 minutes avant le petit déjeuner
- 22,4% chez les utilisateurs d'aspirine/AINS contre 13,4% chez les non utilisateurs dans le groupe des patients traités par 5 mg (comprimés à libération immédiate) avant le petit déjeuner

Une incidence plus élevée de douleurs abdominales hautes a été observée lorsque les comprimés gastro-résistants de risédronate 35 mg étaient pris à jeun, 30 minutes avant le petit déjeuner.

La fréquence des évènements indésirables sous traitement affectant les voies digestives basses était de 22,1% dans le groupe des patients traités par 35 mg immédiatement après le petit déjeuner. Elle était de 20,1% dans le groupe des patients traités par 35 mg, 30 minutes avant le petit déjeuner et de 15,6% dans le groupe des patients traités par 5 mg (comprimés à libération immédiate).

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

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

Très rare : ostéonécrose du conduit auditif externe (effets de classe des bisphosphonates)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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

Alopécie.

Affections du système immunitaire

Réaction anaphylactique

Affections hépatobiliaires

Troubles hépatiques graves. Dans la plupart des cas rapportés, les patients étaient également traités par des médicaments réputés responsables de troubles hépatiques.

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 certaines patientes, des signes et symptômes d'hypocalcémie peuvent également être observés.

Afin de fixer le risédronate monosodique et de réduire son absorption, du lait ou des anti-acides contenant du magnésium, du calcium ou de l'aluminium doivent être administrés.

Les effets de cette administration en cas de surdosage d'Actonel 35 mg, comprimé gastro-résistant, n'ont pas été évalués. La formulation gastro-résistante d'Actonel 35 mg est moins sensible aux effets de liaison avec les cations bivalents. Les protocoles standard de traitement de l'hypocalcémie parmi lesquels l'injection intraveineuse de calcium, devraient rétablir les taux de calcium ionisé et faire disparaître les signes et symptômes de l'hypocalcémie.

En cas de surdosage important, un lavage gastrique peut être envisagé afin d'éliminer le médicament non absorbé, sous réserve d'intervenir dans les 30 minutes suivant l'ingestion.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement des désordres osseux, Médicaments agissant sur la structure osseuse et sur la minéralisation, BISPHOSPHONATES, code ATC : M05BA07

Mécanisme d'action

Le risédronate monosodique est un pyridinyl bisphosphonate qui se fixe sur l'hydroxyapatite osseuse et inhibe la résorption osseuse induite par l'ostéoclaste. Le remodelage osseux est réduit alors que l'activité ostéoblastique et la minéralisation osseuse sont préservées.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études précliniques, le risédronate monosodique a révélé une puissante activité anti-ostéoclastique, anti-résorptive, augmentant la masse osseuse et la force biomécanique de façon dose-dépendante. L'activité du risédronate monosodique a été confirmée par mesure des marqueurs biochimiques du remodelage osseux lors d'études pharmacodynamiques et cliniques. Dans les études chez des femmes ménopausées, les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été observées après 3 mois de traitement et lors des mesures ultérieures.

Les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux étaient similaires avec les comprimés gastro-résistants de risédronate 35 mg (prise hebdomadaire) et ceux de risédronate 5 mg (prise quotidienne) à chaque évaluation.

Efficacité et sécurité cliniques

Traitement de l'ostéoporose postménopausique

Basée sur les résultats de la variation moyenne de la DMO au niveau lombaire, l'équivalence des comprimés gastro-résistants de risédronate 35 mg (n=307 après le petit-déjeuner et n=308 avant le petit-déjeuner) et des comprimés de risédronate 5 mg/jour (n=307) a été démontrée dans une étude multicentrique, en double-aveugle, d'une durée de deux ans chez des femmes ménopausées ostéoporotiques.

L'équivalence thérapeutique des comprimés gastro-résistants de risédronate 35 mg, administrés avant ou après le petit-déjeuner, et de la formulation à libération immédiate de risédronate 5 mg en prise quotidienne a été établie au cours d'une étude multicentrique, en double-aveugle, d'une durée de 2 ans chez des femmes ménopausées ostéoporotiques. Le critère primaire d'efficacité, défini comme la variation en pourcentage de la DMO au niveau lombaire (DMOL) depuis l'inclusion, a été atteint à la 52ème semaine. Les critères secondaires d'efficacité incluaient la

variation en pourcentage de la DMO au niveau lombaire depuis l'inclusion à la 104ème semaine ; les fractures non-vertébrales à la 104ème semaine qui se sont avérées conformes aux résultats du critère primaire ; et les modifications des marqueurs biochimiques du remodelage osseux. Le Tableau 2 présente l'analyse d'efficacité primaire après 1 an (population d'analyse primaire) ainsi que les résultats après 2 ans (population d'analyse à la 104ème semaine).

Tableau 2 : DMOL – Variation en pourcentage depuis l'inclusion après 1 an et 2 ans [a]

	Risédronate 5 mg Libération immédiate 1 x /jour N=307	Risédronate 35 mg Gastro-résistant 1 x /semaine Après petit-déjeuner N=307	Risédronate 35 mg Gastro-résistant 1 x /semaine Avant petit-déjeuner N=308
Efficacité primaire (DOR), après 1 an [c]			
n	270	261	271
DMOL moyenne (IC à 95%)	3,1* (2,7 ; 3,5)	3,3* (2,9 ; 3,7)	3,4* (3,0, 3,8)
Différence moyenne de DMOL [b] (IC à 95%)		-0,2 (-0,8 ; 0,3)	-0,3 (-0,9 ; 0,3)
Evaluation après 2 ans [d]			
n	274	265	273
DMOL moyenne (IC à 95%)	4,1 (3,7 ; 4,6)	5,2 (4,7 ; 5,7)	5,1 (4,6 ;5,6)
Différence moyenne de DMOL [b] (IC à 95%)		-1,1 (-1,8 ; -0,4)	-0,9 (-1,6 ; -0,2)

N=nombre de patients en intention de traiter dans le groupe de traitement spécifié ; n=nombre de patients avec valeurs à l'inclusion et à la visite.

* Indique une différence statistiquement significative par rapport à l'inclusion déterminée à partir de l'IC à 95% non ajusté pour comparaisons multiples.

[a] après 1 an et 2 ans DOR (Dernière Observation Rapportée)

[b] Différence moyenne de DMOL : 5 mg en prise quotidienne moins 35 mg en prise hebdomadaire

[c] Basée sur la population d'efficacité primaire (tous les patients ITT avec des données de DMOL analysables aussi bien à l'inclusion qu'à la 52ème semaine DOR)

[d] Basée sur la **population d'analyse à la 104ème semaine** (tous les patients ITT avec des données de DMOL analysables aussi bien à l'inclusion qu'à la 104ème semaine DOR)

Le développement clinique du risédronate monosodique administré quotidiennement a étudié l'effet du risédronate monosodique sur le risque de fractures de hanche et de fractures vertébrales et a inclus des femmes récemment ménopausées ou ménopausées depuis longtemps, avec ou sans fracture. Des doses journalières de 2,5 mg et 5 mg ont été étudiées et tous les groupes, y compris les groupes placebo, ont reçu du calcium et de la vitamine D (lorsque les taux, à l'inclusion, étaient bas).

Les risques absolu et relatif de nouvelles fractures vertébrales et de hanche ont été estimés par une analyse de type « 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 % (incidence des nouvelles fractures vertébrales sous risédronate monosodique : 11,3 % et 18,1 %, sous placebo : 16,3 % et 29,0 %, respectivement).
- 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 niveau du col fémoral soit un T-score
  -2,5 DS NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) et avec au moins un facteur de risque additionnel. Les femmes de 80 ans ou plus pouvaient être incluses

sur la base de l'existence d'au moins un facteur de risque, 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 mg et 5 mg) sont combinées. Les résultats suivants sont uniquement basés sur une analyse *a posteriori* de sous-groupes définis par la pratique clinique et les définitions actuelles de l'ostéoporose :

Dans le sous-groupe de patientes avec un T-score au niveau du col fémoral ?-2,5 DS (NHANES III) et au moins une fracture vertébrale à l'inclusion, le risédronate monosodique administré pendant 3 ans a réduit le risque de fractures de hanche de 46 % par rapport au groupe placebo (incidence des fractures de hanche dans les groupes risédronate monosodique 2,5 et 5 mg combinés : 3,8 %, dans le groupe placebo : 7,4 %).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du risédronate monosodique ont été évaluées au cours d'une étude de 3 ans (étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contre placebo, en groupes parallèles pendant 1 an suive d'une phase en ouvert pendant 2 ans) chez des enfants âgés de 4 ans à moins de 16 ans présentant une ostéogenèse imparfaite d'intensité légère à modérée. Dans cette étude, les patients pesant de 10 à 30 kg, ont reçu 2,5 mg/jour de risédronate alors que les patients de plus de 30 kg ont reçu 5 mg/jour.

A la fin de cette phase randomisée, en double aveugle et contre placebo d'un an, une augmentation statistiquement significative de la DMOL a été montrée dans le groupe risédronate versus placebo ; cependant, une augmentation du nombre de patients présentant au moins 1 nouvelle fracture vertébrale morphométrique (identifiée à la radio) a été mise en évidence dans le groupe risédronate, comparé au groupe placebo. Pendant la phase d'un an en double aveugle, le pourcentage de patients présentant une fracture clinique était de 30,9% dans le groupe risédronate et de 49,0% dans le groupe placebo. Pendant la phase en ouvert, au cours de laquelle tous les patients recevaient du risédronate (du 12 au 36ème mois), des fractures cliniques ont été rapportées pour 65,3% des patients initialement randomisés dans le groupe placebo et 52,9% des patients initialement randomisés dans le groupe risédronate.

Dans l'ensemble, ces résultats n'étayent pas l'utilisation du risédronate monosodique chez les enfants atteints d'ostéogenèse imparfaite d'intensité légère à modérée.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La concentration maximale est atteinte après un temps (Tmax) d'environ 3 heures lorsque les comprimés gastro-résistants de risédronate sont administrés le matin, 4 heures avant un repas. La biodisponibilité relative des comprimés gastro-résistants de risédronate 35 mg, administrés après un petit-déjeuner riche en graisses, est 2 à 4 fois supérieure à celle des comprimés de la formulation correspondante à libération immédiate administrés 30 minutes avant un petit-déjeuner riche en graisses.

Effet des aliments

La présence d'aliments n'affecte pas de manière sensible la biodisponibilité des comprimés gastro-résistants.

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 la moitié de la dose ingérée est éliminée dans les urines en 24 heures ; 85 % d'une dose intraveineuse sont retrouvés 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 trois temps, avec une demi-vie finale de 480 heures.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.

Utilisateurs d'acide acétylsalicylique/AINS

Parmi les utilisateurs réguliers d'acide acétylsalicylique ou d'AINS (?3 jours par semaine), l'incidence des effets indésirables de type gastro-intestinal supérieur est identique chez les patients traités par risédronate monosodique et les sujets témoins (voir rubrique 4.5).

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité en administration répétée

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 dose-dépendante 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 plus long terme chez les rongeurs ; la signification clinique de ces observations n'est pas établie.

Les résultats d’une étude de toxicité en administration répétée, d’une durée de 13 semaines, ayant comparé les formulations gastro-résistante et conventionnelle du risédronate, ont mis en évidence des profils de toxicité similaires pour les deux formulations.

Toxicité des fonctions de reproduction

Une étude de fertilité chez des rats mâles et femelles n’a montré aucun effet indésirable à des doses orales atteignant 16 mg/kg/jour. Ces doses correspondent à des expositions systémiques (ASC sérique 0-24 h) environ 30 fois supérieures à celles observées chez l’homme recevant des doses de 30 mg/jour. Aux doses plus élevées, une toxicité systémique, une atrophie testiculaire et une baisse de la fertilité ont été observées chez les rats mâles. Cependant, il est improbable que ces effets aient une signification en clinique.

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 de 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 du comprimé
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre
Edétate disodique
Carboxyméthylamidon sodique (type A)
Acide stéarique
Stéarate de magnésium (E470b)
Enrobage gastro-résistant
Copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1:1) (dispersion de) à 30 pour cent
Citrate de triéthyle (E1505)
Talc (E553b)
Oxyde de fer jaune (E172)
Siméticone
Polysorbate 80 (E433)

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

1, 2, 4, 10, 12 ou 16 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.
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 300 841 5 1 : 4 comprimés gastro-résistants sous plaquette (PVC/Aluminium).
- 34009 300 841 6 8 : 12 comprimés gastro-résistants sous plaquette (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

Liste I