

## MENTIONS LEGALES COMPLETES

### ACTONEL 5 mg comprimé pelliculé

**ACTONEL® 5 mg comprimé pelliculé.** Risédronate monosodique. **COMPOSITION :** Chaque comprimé pelliculé contient 5 mg de risédronate monosodique (équivalent à 4,64 mg d'acide risédronique). Excipients : Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, crospovidone, stéarate de magnésium. Pelliculage : oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171), hypromellose, macrogol 400, macrogol 8000, hyprolose, silice colloïdale hydratée. **FORME PHARMACEUTIQUE :** comprimé pelliculé, jaune et ovale, avec RSN inscrit sur une face et 5 mg sur l'autre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** • 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. • Prévention de l'ostéoporose post-ménopausique chez les femmes à risque élevé d'ostéoporose (cf. Propriétés pharmacodynamiques). • Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois), par voie générale à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Chez l'adulte, la dose quotidienne recommandée est d'un comprimé à 5 mg par voie orale. L'alimentation interfère avec l'absorption d'Actonel®. Afin d'obtenir une absorption optimale, les patients doivent prendre Actonel® : • avant le petit déjeuner : au moins 30 minutes avant l'absorption des premiers aliments, des autres médicaments ou boissons (autre que de l'eau plate) de la journée. • dans les cas particuliers où la prise avant le petit déjeuner n'est pas pratique, Actonel® peut être pris entre les repas ou bien le soir, à la même heure tous les jours, dans le strict respect des instructions suivantes, ceci afin de s'assurer qu' Actonel® est bien pris l'estomac vide : - **Entre les repas** : Actonel® doit être pris au moins 2 heures avant et au moins 2 heures après toute prise d'aliments, de médicaments ou boissons (autre que de l'eau plate). - **Le soir** : Actonel® doit être pris au moins 2 heures après les derniers aliments, médicaments ou boissons (autre que de l'eau plate) de la journée et au moins 30 minutes avant d'aller se coucher. Si occasionnellement, une dose est oubliée, Actonel® peut être pris soit avant le petit déjeuner, soit entre les repas, soit le soir, selon les instructions mentionnées ci-dessus. Les comprimés d'Actonel® doivent être avalés entiers, sans être croqués et sans les laisser fondre dans la bouche. Les comprimés d'Actonel® doivent être avalés en position assise ou debout, avec un grand verre d'eau plate ( $\geq 120$  ml) faiblement minéralisée en calcium et en magnésium, pour faciliter le transit jusqu'à l'estomac. Les patients ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé (Cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Une supplémentation en calcium et en vitamine D sera à envisager, si l'apport alimentaire est insuffisant. **Sujets âgés** : Un ajustement posologique n'est pas nécessaire car la biodisponibilité, la distribution et l'élimination sont identiques chez les sujets âgés ( $> 60$  ans) et chez les sujets plus jeunes. **Enfants** : L'efficacité et la tolérance d'Actonel® n'ont été étudiées ni chez l'enfant, ni chez l'adolescent. **CTJ** : 1,22 €. **CONTRE-INDICATIONS** : • Hypersensibilité connue au risédronate monosodique ou à l'un des excipients. • Hypocalcémie (Cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). • Grossesse et allaitement. • Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine  $< 30$  ml/mn). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS PARTICULIERES D'EMPLOI** : Les aliments, boissons (autres que de l'eau plate faiblement minéralisée) et certains médicaments contenant des cations polyvalents (tels que calcium, magnésium, fer et aluminium) interfèrent avec l'absorption des bisphosphonates et ne doivent pas être pris en même temps qu'Actonel® (Cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Afin d'obtenir l'efficacité escomptée, un strict respect des recommandations posologiques est nécessaire (Cf. Posologie et mode d'administration). 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  $\leq -2,5$  Déviation Standard (DS) au niveau de la hanche ou du rachis lombaire) 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 Actonel®), chez les patientes très âgées ( $> 80$  ans), sont limitées (cf. Propriétés pharmacodynamiques). Certains bisphosphonates ont été associés à une oesophagite et à des ulcérations oesophagiennes. Les patients doivent donc suivre scrupuleusement les instructions posologiques (Cf. Posologie et mode d'administration). Le risédronate doit être utilisé avec une attention particulière chez les patients qui ont des antécédents de troubles oesophagiens pouvant retarder le transit ou la vidange oesophagienne (ex : sténose ou achalasie) ou qui sont dans l'incapacité de se tenir en position verticale (assise ou debout) pendant au moins 30 mn après la prise du comprimé, en raison d'une expérience clinique limitée chez ces patients. Le prescripteur doit insister particulièrement sur l'importance des instructions posologiques chez ces patients. Toute hypocalcémie doit être corrigée avant de débiter un traitement par Actonel®. Les autres troubles du métabolisme osseux et minéral (par exemple,

dysfonctionnement parathyroïdien, hypovitaminose D) doivent être traités dès l'initiation du traitement par Actonel®. Ce médicament contient du lactose. Les patients ayant une intolérance héréditaire au galactose, une déficience en Lapp lactase ou une malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

**INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION** : Aucune étude spécifique d'interactions n'a été réalisée. Cependant aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente n'a été retrouvée pendant les essais cliniques. Respectivement 33 % et 45 % des patientes ayant participé aux études de Phase III dans l'ostéoporose avec Actonel®, ont utilisé de l'aspirine ou des AINS. Si nécessaire, Actonel® peut être utilisé en association à un traitement oestrogénique substitutif. La prise simultanée de médicaments contenant des cations polyvalents (par exemple, calcium, magnésium, fer et aluminium) peut interférer avec l'absorption d'Actonel® (Cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). Actonel® n'est pas métabolisé, n'entraîne pas d'induction enzymatique au niveau du cytochrome P450 et a un faible taux de fixation aux protéines.

**GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation du risédronate monosodique chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont montré une toxicité sur la fonction de reproduction (Cf. Données de sécurité préclinique). Le risque potentiel chez les femmes n'est pas connu. Actonel® ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou qui allaite.

**EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES** : aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été observé.

**EFFETS INDESIRABLES** : Le risédronate a été étudié lors d'essais cliniques de phase III sur plus de 15 000 patients. Dans ces essais cliniques, la majorité des effets indésirables a été d'intensité légère à modérée et n'a généralement pas nécessité l'interruption du traitement. Les événements indésirables rapportés dans les essais cliniques de phase III chez les femmes ménopausées ostéoporotiques traitées jusqu'à 36 mois sous risédronate 5 mg/j (n=5020) ou placebo (n=5048) et considérés comme possiblement ou probablement liés au risédronate sont listés ci-dessous en utilisant la convention suivante (incidence des événements indésirables versus placebo notée entre parenthèses) : très courants ( $\geq 1/10$ ), courants ( $\geq 1/100$ ), peu fréquents ( $\geq 1/1000$  ;  $< 1/100$  ;  $< 1/10$ ), rares ( $\geq 1/10000$  ;  $< 1/1000$ ), très rares ( $< 1/10000$ ).

**Troubles du système nerveux central** : courants : maux de tête (1,8% vs 1,4%).

**Troubles oculaires** : peu fréquents : iritis\*.

**Troubles gastro-intestinaux** : courants : constipation (5,0% vs 4,8%), dyspepsie (4,5% vs 4,1%), nausées (4,3% vs 4,0%), douleur abdominale (3,5% vs 3,3%), diarrhées (3,0% vs 2,7%). Peu fréquents : gastrite (0,9% vs 0,7%), oesophagite (0,9% vs 0,9%), dysphagie (0,4% vs 0,2%), duodénite (0,2% vs 0,1%), ulcère oesophagien (0,2% vs 0,2%). Rares : glossite ( $< 0,1\%$  vs  $0,1\%$ ), sténose de l'œsophage ( $< 0,1\%$  vs  $0,0\%$ ).

**Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs** : courants : douleurs musculo-squelettiques (2,1% vs 1,9%).

**Explorations (hépatobiliaires)** : rares : anomalie des tests hépatiques\*.

**Examens biologiques** : une diminution précoce, transitoire, légère et asymptomatique de la calcémie et de la phosphatémie a été observée chez certains patients. Des réactions indésirables supplémentaires ont été rapportées après la mise sur le marché :

**Atteinte de la peau et des tissus sous-cutanés** : très rares ( $< 1/10000$ ) : hypersensibilité et réactions cutanées, incluant angio-œdème, rash généralisé et réactions cutanées bulleuses, parfois sévères.

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

**SURDOSAGE** : Aucune information spécifique sur le traitement d'un surdosage au risédronate monosodique n'est actuellement disponible. A la suite d'un surdosage important, une diminution de la calcémie peut être observée. Chez certains patients, des signes et symptômes d'hypocalcémie peuvent également être observés. Afin de fixer le risédronate monosodique et 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 médicament non absorbé.

**PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES** : classe pharmacothérapeutique : bisphosphonates. Code ATC : M05BA07. 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. Dans les études précliniques, le risédronate monosodique a révélé une puissante activité anti-résorptive et anti-ostéoclastique, et a augmenté, de façon dose-dépendante, la masse osseuse et la force biomécanique du squelette. L'activité du risédronate monosodique a été confirmée en mesurant les marqueurs biochimiques du remodelage osseux lors d'études pharmacodynamiques et cliniques. Les diminutions des marqueurs biochimiques du remodelage osseux ont été observées en 1 mois de traitement et ont atteint un pic maximal en 3 à 6 mois.

**Traitement et prévention de l'ostéoporose postménopausique** : Les facteurs de risque fréquemment associés au développement de l'ostéoporose post-ménopausique sont essentiellement : masse osseuse basse, densité minérale osseuse basse, ménopause précoce, antécédent de 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. Le développement clinique 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 nouvelle fracture vertébrale et de hanche ont été estimés par une analyse de type "date de survenue du premier événement".

- Deux essais contrôlés contre placebo (n = 3 661) 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 11,3% et 18,1%, sous placebo 16,3% et 29,0%, respectivement). L'efficacité du traitement a été observée dès la première année. Des effets bénéfiques significatifs ont aussi été démontrés chez les femmes présentant des fractures multiples à l'inclusion. Le risédronate, 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 niveau du col fémoral soit T-score <-2,5 DS (NHANES III) 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 2,5 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  $\leq$  -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 2,5 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, ont indiqué 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 a augmenté la densité minérale osseuse par rapport à la population placebo au niveau du rachis lombaire, du col du fémur, du trochanter et du poignet et a évité une perte 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 supprimeur du risédronate monosodique sur le remodelage osseux.
  - Le risédronate monosodique 5 mg administré quotidiennement à des femmes ménopausées prenant des œstrogènes a augmenté la densité minérale osseuse au niveau du col du fémur et du radius distal, en comparaison avec la prise d'œstrogènes seuls.
  - Des prélèvements de biopsies osseuses réalisés chez des femmes ménopausées traitées quotidiennement avec 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 normales. Ces données, associées à la réduction de l'incidence des fractures vertébrales chez les femmes ostéoporotiques, semblent indiquer qu'il n'a pas d'effet délétère sur la qualité osseuse.
  - Des résultats endoscopiques chez des patientes ayant présenté des effets indésirables gastro-intestinaux modérés à sévères, tant chez les sujets sous risédronate monosodique que dans la population contrôle, n'ont pas mis en évidence d'ulcère gastrique, duodénal ou œsophagien lié au traitement dans aucun des groupes, bien qu'une duodénite ait été parfois observée dans le groupe de patientes sous risédronate monosodique.
  - 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. Chez les femmes ménopausées ostéopéniques, la DMO lombaire est augmentée significativement sous risédronate monosodique par rapport au placebo, à 12 et 24 mois.

**Ostéoporose induite par corticostéroïdes** : Le programme clinique a inclus soit des patients sous corticothérapie ( $\geq$  7,5 mg/jour de prednisone ou équivalent) depuis moins de 3 mois, soit des patients sous corticothérapie depuis plus de 6 mois. Les résultats de ces études démontrent que :

- Le risédronate monosodique 5 mg administré quotidiennement pendant un an préserve ou augmente la densité minérale osseuse (DMO) par rapport à la population sous placebo au niveau du rachis lombaire, du col du fémur et du trochanter.
- Le risédronate monosodique 5 mg administré quotidiennement a réduit l'incidence des fractures vertébrales (étudiées en tant que critère de tolérance) par rapport à la population sous placebo, dans le cadre de résultats poolés, à un an.
- L'examen histologique fait à partir de biopsies osseuses, provenant de patients prenant quotidiennement du risédronate monosodique 5 mg et des corticostéroïdes, n'a pas montré de signe de perturbation du processus de minéralisation osseuse.

**PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES** : **Absorption** : L'absorption après une prise orale est relativement rapide ( $t_{max}$  ~1 heure) et indépendante des doses étudiées (de 2,5 à 30 mg). La biodisponibilité moyenne du

comprimé est de 0,63% mais diminue en cas de prise alimentaire concomitante. La biodisponibilité est identique chez les hommes et les femmes. **Distribution** : Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre est de 6,3 l/kg chez l'être humain. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est d'environ 24%. **Métabolisme** : Aucun signe de métabolisme systémique du risédronate monosodique n'a été retrouvé. **Élimination** : Environ 50% d'une dose ingérée est éliminée dans les urines en 24 heures ; 85% d'une dose intraveineuse est retrouvée dans les urines après 28 jours. La clairance rénale moyenne est de 105 ml/min et la clairance totale moyenne est de 122 ml/min, la différence étant probablement due à une adsorption osseuse. La clairance rénale ne dépend pas de la concentration ; une relation linéaire entre la clairance rénale et la clairance de la créatinine a été retrouvée. Le risédronate monosodique non absorbé est éliminé tel quel dans les selles. Après administration orale, le profil de concentration plasmatique montre une élimination en fonction du temps en trois phases, avec une demi-vie finale de 480 heures. **Populations particulières** : **Sujets âgés** : un ajustement posologique n'est pas nécessaire. **Utilisateurs d'acide acétylsalicylique / AINS** : parmi les utilisateurs réguliers d'acide acétylsalicylique ou d'AINS ( $\geq 3$  jours par semaine), l'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux hauts est identique chez les patients traités par Actonel® et les sujets contrôle. **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES** : Des études toxicologiques réalisées chez le rat et le chien ont montré des effets hépato-toxiques dose-dépendants sous risédronate, en particulier une augmentation enzymatique avec modifications histologiques chez le rat. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue. Une toxicité testiculaire a été observée chez le rat et le chien à des doses considérées excessives par rapport aux doses thérapeutiques chez l'homme. Une irritation des voies aériennes supérieures a été fréquemment observée chez les rongeurs. Des effets similaires ont également été observés avec les autres bisphosphonates. Des effets sur les voies aériennes inférieures ont également été observés dans des études à long terme chez les rongeurs; la signification clinique de ces observations n'est pas établie. Dans les études de toxicité de la reproduction, dans des conditions proches des conditions cliniques, des modifications de l'ossification ont été observées au niveau du sternum et/ou du crâne du fœtus de rats traités ; une hypocalcémie et une mortalité chez certaines femelles gravides autorisées à mettre bas ont également été observées. Aucun risque de tératogénicité à des doses de 3,2 mg/kg/jour chez le rat et 10 mg/kg/jour chez le lapin n'a été mis en évidence, bien que les données ne soient disponibles que pour un faible nombre de lapins. La toxicité maternelle a empêché de tester des doses supérieures. Les études habituelles de génotoxicité et de carcinogénèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'homme. **DONNEES PHARMACEUTIQUES** : **Durée de conservation** : 5 ans. Liste I - AMM 354 362-3 (28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium)). **Remb. Séc. Soc. à 65% dans les indications** : • Traitement de l'ostéoporose post-ménopausique pour réduire le risque de fractures vertébrales et de hanche : 1) chez les patientes ayant fait une fracture par fragilité osseuse, 2) en l'absence de fracture, chez les femmes ayant une diminution importante de la densité osseuse (Tscore < -3) ou ayant un Tscore < -2,5 associé à d'autres facteurs de risque de fracture en particulier, un âge > 60ans, une corticothérapie systémique ancienne ou actuelle à une posologie  $\geq 7,5$  mg/jour d'équivalent prednisone, un indice de masse corporelle < 19 kg/m<sup>2</sup>, un antécédent de fracture de l'extrémité du col du fémur chez un parent de premier degré (mère), une ménopause précoce (avant l'âge de 40ans). • Maintien ou augmentation de la masse osseuse chez les femmes ménopausées, nécessitant une corticothérapie prolongée (supérieure à 3 mois), par voie générale à des doses supérieures ou égales à 7,5 mg/jour d'équivalent prednisone. Agréé Collectivités. **Prix** : 34,16 €. **DATE DE REVISION** : octobre 2006.

**Procter & Gamble Pharmaceuticals France**

96, avenue Charles de Gaulle

92201 NEUILLY-SUR-SEINE CEDEX

Tél : Information médicale : 0820 201 811 (n° indigo)