

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ACTONELCOMBI 35 mg + 1000 mg/880 UI, comprimé pelliculé et granulés effervescents

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Risédrionate monosodique..... 35,0  
mg

Equivalent à acide risédronique..... 32,5  
mg

Pour un comprimé pelliculé.

Calcium..... 1000 mg

Sous forme de carbonate de calcium..... 2500  
mg

Cholécalciférol (vitamine D<sub>3</sub>)..... 22 microgrammes (880  
UI)

Pour un sachet de granulés effervescents.

Excipients à effet notoire :

- Chaque comprimé pelliculé contient 126,0 mg de lactose monohydraté équivalant à 119,7 mg de lactose.
- Chaque sachet de granulés effervescents contient 163 mg de potassium, 1,7 mg de saccharose, et 1,1 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

### Comprimé pelliculé

Comprimé pelliculé ovale, de couleur orange clair 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](#)).

ACTONELCOMBI est uniquement destiné aux patientes pour lesquelles la quantité de calcium et de vitamine D<sub>3</sub> apportée est adaptée.

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

ACTONELCOMBI est une association de comprimé(s) pelliculé(s) de risédronate monosodique 35 mg et de sachets de granulés effervescents de calcium/vitamine D<sub>3</sub> dans une même boîte.

### **Posologie**

Chez l'adulte, la dose recommandée est d'un comprimé de risédronate monosodique 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 de risédronate monosodique 35 mg.

### **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. Ceci a également été démontré chez les patientes ménopausées très 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 monosodique et de calcium/vitamine D<sub>3</sub> est contre-indiquée chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) (voir rubriques 4.3. et 5.2.).

#### **Population pédiatrique**

L'utilisation du risédronate monosodique n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans en raison du manque de données concernant la sécurité et l'efficacité (voir rubrique 5.1).

### **Mode d'administration**

#### **Riséronate monosodique 35 mg (comprimé de couleur orange clair) :**

Le comprimé de risédronate monosodique 35 mg 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 patientes doivent prendre le comprimé de risédronate monosodique 35 mg :

- 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.

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

Le comprimé de risédronate monosodique 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 patientes ne doivent pas s'allonger au cours des 30 minutes qui suivent la prise du comprimé ([voir rubrique 4.4](#)).

### 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 de risédronate monosodique 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 patientes doivent être informées que si elles oublient une prise de risédronate monosodique 35 mg, elles doivent la prendre le lendemain matin en respectant la posologie. Dans ce cas particulier, les patientes doivent donc prendre leur sachet de calcium/vitamine D<sub>3</sub> le lendemain.

Les patientes doivent être informées qu'elles ne doivent jamais prendre le comprimé et le sachet le même jour.

Les patientes doivent être informées que si elles oublient une prise de calcium/vitamine D<sub>3</sub>, elles doivent continuer de prendre un sachet chaque jour à partir du jour où elles se sont aperçues de leur oubli.

Les patientes doivent être informées qu'elles 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.

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.

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

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients 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). Par conséquent, le comprimé de risédronate monosodique (comprimé légèrement orangé) doit 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 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 monosodique est prescrit à des patientes avec des problèmes gastro-intestinaux proximaux ou œsophagiens, récents ou toujours actifs (incluant un œsophage de Barrett avéré).

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 ACTONELCOMBI. Les autres troubles du métabolisme osseux et minéral (par exemple, dysfonctionnement parathyroïdien, hypovitaminose D) doivent être traités avant l'initiation du traitement par ACTONELCOMBI.

Une ostéonécrose de la mâchoire, généralement associée à une extraction dentaire et/ou 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 ostéoporotiques 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 risques 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 bisphosphonates, 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.

L'ostéonécrose du conduit auditif externe a été rapportée avec les bisphosphonates, surtout en association avec une thérapie à long terme. Les facteurs de risque éventuels d'ostéonécrose du conduit auditif externe comprennent l'utilisation de stéroïdes et la chimiothérapie et/ou les facteurs de risque locaux tels qu'une infection ou un traumatisme. La possibilité d'ostéonécrose du conduit auditif externe doit être envisagée chez les patients recevant des bisphosphonates qui présentent des symptômes auditifs, notamment des infections chroniques de l'oreille.

### Fractures atypiques du fémur

Des fractures fémorales atypiques sous-trochantériennes et diaphysaires ont été rapportées sous bisphosphonates, principalement chez des patients traités au long cours pour ostéoporose. Ces fractures transverses ou obliques courtes peuvent survenir sur n'importe quelle partie du fémur du dessous du petit trochanter jusqu'au-dessus de la zone supracondylienne. Ces fractures surviennent après un traumatisme minime ou sans traumatisme, et certains patients présentent une douleur dans la cuisse ou l'aîne, souvent associée à des signes radiologiques de fractures de stress, des semaines ou des mois avant la 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'aîne doit être rapportée et tous les patients présentant de tels symptômes devront être examinés pour rechercher une fracture fémorale atypique.

Chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère à modérée, ou des antécédents d'hypercalciurie d'origine absorbative ou rénale, de néphrocalcinose, de lithiase rénale, ou d'hypophosphatémie, une analyse régulière des taux sériques et urinaires de calcium et de phosphates doit être réalisée.

Les comprimés de risédronate monosodique contiennent du lactose et du sodium

Ce médicament contient du lactose. Les patientes présentant une intolérance héréditaire au galactose, un déficit total en lactase de Lapp 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 de sodium (23 mg) par comprimé pelliculé, c'est-à-dire 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 patientes présentant une insuffisance rénale, sous surveillance du bilan phosphocalcique. Le risque de calcifications des tissus mous doit être pris en considération. Chez les patientes 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 patientes âgées en cas de traitement concomitant par digitaliques ou diurétiques ([voir rubrique 4.5](#)) et chez les patientes 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, le traitement par calcium/vitamine D<sub>3</sub> doit être 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 patientes atteintes de sarcoïdose, en raison d'une augmentation possible du métabolisme de la vitamine D en sa forme active. Chez ces patientes, il faut surveiller la calcémie et la calciurie.

Les sachets de calcium vitamine D<sub>3</sub> doivent être utilisés avec précaution chez les patientes immobilisées, atteintes 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 la patiente redevient mobile.

#### **Les granulés de carbonate de calcium/vitamine D3 contiennent du sorbitol, du saccharose, du potassium et du sodium**

Ce médicament contient 1,1 mg de sorbitol dans chaque sachet.

Les patientes présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose - galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament. Peut être nocif pour les dents.

Ce médicament contient 4,2 mmol de potassium (163 mg) dans chaque sachet. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients contrôlant leur apport alimentaire en potassium.

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

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

##### **Risédrone monosodique**

Aucune étude spécifique d'interactions 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 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.

Respectivement 33 % et 45 % des patientes ayant participé aux études de phase III dans l'ostéoporose avec le risédronate monosodique en prise quotidienne, ont utilisé de l'acide acétylsalicylique ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

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

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

### **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 par voie systémique 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'électrocardiogramme (ECG) et de la calcémie doit être mise en place chez ces patientes.

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. La patiente 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).

### **Riséronate 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. Le risédronate monosodique ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitante.

### **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 cholécalférol (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 f?tus. Le calcium et la vitamine D

3 passent dans le lait maternel. ACTONELCOMBI granulés effervescents ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitante.

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

ACTONELCOMBI n'a aucune influence ou une influence 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 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 traitées jusqu'à 36 mois par du risédronate monosodique 5 mg/jour (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 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 %), diarrhées (3,0 % vs. 2,7 %).

Peu fréquent : gastrite (0,9 % vs. 0,7 %), ?sophagite (0,9 % vs. 0,9 %), dysphagie (0,4 % vs. 0,2 %), duodénite (0,2 % vs. 0,1 %), ulcère ?sophagien (0,2 % vs. 0,2 %).

Rare : glossite (< 0,1 % vs. 0,1 %), sténose de l'?sophage (< 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\*.

\* Incidences non significatives 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 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 monosodique 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, légère et asymptomatique de la calcémie et de la phosphatémie a été observée chez certains patients.

Les effets indésirables supplémentaires suivants ont été rapportés depuis la commercialisation (fréquence indéterminée) :

### **Affections oculaires**

Iritis, uvéite.

### **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, 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**

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 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 (effet indésirable de la classe des bisphosphonates).

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

Les effets indésirables sont repris ci-dessous, répertoriés par classe de systèmes d'organes et par fréquence, selon la convention suivante : 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).

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

Peu fréquent : hypercalcémie et hypercalciurie.

### **Affections gastro-intestinales**

Rare : constipation, flatulence, nausées, douleurs abdominales et diarrhées.

### **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**

Rare : 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 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 : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

## **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 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 antiacides 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 patientes inconscientes. 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 pharmacothérapeutique : Bisphosphonates, combinaisons, code ATC : M05BB04**

#### Risédrionate monosodique

##### Mécanisme d'action

Le risédronate monosodique est un pyridinyl bisphosphonate qui se fixe à l'hydroxyapatite de l'os et inhibe la résorption osseuse induite par l'ostéoclaste.

Le remodelage osseux est réduit alors que l'activité ostéoblastique et la minéralisation osseuse sont préservées.

##### 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 5 mg/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 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 fractures de hanche ont été estimés par une analyse de type « délai 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 monosodique de 11,3 % et 18,1 %, 16,3 % et 29,0 % sous placebo respectivement). 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, soit un T-score < -2,5 DS (NHANES 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 au 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 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 %).
  - Les données suggèrent que cette protection est moindre chez les personnes très âgées (? 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 a augmenté 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 supprimeur 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.

- Des résultats endoscopiques 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 ?sophagien 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 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 le risédronate 2,5 mg par jour, alors que les patients pesant plus de 30 kg ont reçu le 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.

### 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 D<sub>3</sub> 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**

### Risédronate monosodique

#### Absorption

L'absorption du risédronate monosodique 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; 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 risédronate monosodique n'a été retrouvé.

### Elimination

Environ 50 % d'une dose orale de risédronate 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 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 (? 3 jours par semaine), l'incidence des effets secondaires gastro-intestinaux hauts est identique chez les patients traités par risédronate monosodique et les sujets contrôle (voir rubrique 4.5).

## **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-hydroxycholécalciférol qui est ensuite métabolisé dans les reins en 1,25-hydroxycholécalciférol. Le 1,25-hydroxycholécalciférol 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**

### Risédrone monosodique

Des études toxicologiques réalisées chez le rat et le chien ont montré des effets hépatotoxiques dose-dépendants sous risédrone 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 tératogénicité à des doses de 3,2 mg/kg/jour chez le rat et 10 mg/kg/jour chez le lapin n'a été mis en évidence, bien que les données ne soient disponibles que pour un faible nombre de lapins. La toxicité maternelle a empêché de tester des doses supérieures. Les études de génotoxicité et de carcinogénèse n'ont pas montré de risque particulier pour l'Homme.

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

A des doses supérieures à celles utilisées en thérapeutique humaine, une tératogénicité 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 du comprimé : 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-alpha-tocophérol, amidon modifié, saccharose, ascorbate de sodium, triglycérides à chaîne moyenne, silice colloïdal anhydre.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

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

Pas de précautions particulières de conservation.

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

Ce médicament se présente sous la forme d'un pack contenant un(des) comprimé(s) et des sachets.

Un pack contient des unités hebdomadaires ou mensuelles.

Chaque unité hebdomadaire contient :

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

Chaque unité mensuelle contient :

- 4 comprimés sous plaquette (PVC transparent/Aluminium)
- 24 sachets (Aluminium laminé/Papier) contenant des granulés effervescents

#### **Différentes présentations :**

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

2 unités hebdomadaires : 2 × (1 comprimé pelliculé + 6 sachets de granulés effervescents)  
4 unités hebdomadaires : 4 × (1 comprimé pelliculé + 6 sachets de granulés effervescents)  
1 unité mensuelle 1 × (4 comprimés pelliculés + 24 sachets de granulés effervescents)  
3 × 4 unités hebdomadaires : 12 × (1 comprimé pelliculé + 6 sachets de granulés effervescents)  
3 unités mensuelles 3 × (4 comprimés pelliculés + 24 sachets de granulés effervescents)  
4 × 4 unités hebdomadaires : 16 × (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.

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

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **THERAMEX IRELAND LIMITED**

3RD FLOOR, KILMORE HOUSE  
PARK LANE, SPENCER DOCK  
DUBLIN 1, D01YE64  
IRLANDE

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 381 303 4 8 : boîte de 1 unité hebdomadaire [1 comprimé sous plaquette (PVC transparent/Aluminium) et 6 sachets (Aluminium laminé/Papier) de granulés effervescents].
- 34009 381 304 0 9 : boîte de 2 unités hebdomadaires [2 comprimés sous plaquettes (PVC transparent/Aluminium) et 12 sachets (Aluminium laminé/Papier) de granulés effervescents].
- 34009 381 305 7 7 : boîte de 4 unités hebdomadaires [4 comprimés sous plaquettes (PVC transparent/Aluminium) et 24 sachets (Aluminium laminé/Papier) de granulés effervescents].
- 34009 382 845 5 3 : boîte de 12 unités hebdomadaires [12 comprimés sous plaquettes (PVC transparent/Aluminium) et 72 sachets (Aluminium laminé/Papier) de granulés effervescents].
- 34009 571 238 9 5 : boîte de 16 unités hebdomadaires [16 comprimés sous plaquettes (PVC transparent/Aluminium) et 96 sachets (Aluminium laminé/Papier) de granulés effervescents].

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